9215

Н. А. ШЕРЕШЕВСКИЙ, О. А. СТЕППУН,
А. В. РУМЯНЦЕВ

ОСНОВЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

БИОМЕДГИЗ
1936

Н
ин. N 130
и. N 189.

ПРОФ. Н. А. ШЕРЕШЕВСКИЙ, ПРОФ. О. А. СТЕППУН,
ПРОФ. А. В. РУМЯНЦЕВ

ОСНОВЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

УЧЕНИЕ О ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ И КЛИНИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

В СОСТАВЛЕНИИ УЧАСТВОВАЛИ:

А. В. АЙЗЕНШТЕЙН (Москва), Б. Н. МОГИЛЬНИЦКИЙ (Москва), О. В. НИКОЛАЕВ (Москва), А. П. ПРЕОБРАЖЕНСКИЙ (Москва), Н. Р. ПЯСЕЦКИЙ (Москва), А. В. РУМЯНЦЕВ (Москва), В. В. САВИЧ (Ленинград), К. Д. САРГИН (Москва), О. А. СТЕППУН (Москва), А. М. ТИМОФЕЕВА (Москва), И. Б. ХАВИН (Москва), В. В. ХВОРОВ (Москва) и Н. А. ШЕРЕШЕВСКИЙ (Москва)

92/5

282 рисунка

[illegible] Медицинский [illegible] Институт
1215

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
БИОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МОСКВА — ЛЕНИНГРАД
1936

616
Ш 50

Книга представляет собой изложение анатомии, физиологии, патофизиологии, клиники, диагностики и терапии заболеваний эндокринных желез. Предназначается для врачей всех специальностей.

Редактор *С. Рафалькес*. *А. Троицкая*. Зав. графич. ч. *Е. Смехов*. Зав. коррект. *Л. Голицына*. Ответ. за вып. в типогр. *П. Маркелов*. Уполном. Главлита Б — 30083. Биомедгиз 125. МД –43. Тираж 7200. Формат $72\times109^1/_{16}$ Печ. л. $39^1/_2$. Знак. в печ. л. 56 480. Авт. л. 55,75. Сдано в тип. 11/IV 1936. Подп. к печ. 14/X 1936. Заказ 503. Цена 12 руб. 30 к. Переплет 1 руб. 20 к.

16-я типография треста «Полиграфкнига», Трехпрудный пер., дом 9.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Научные и практические достижения современной эндокринологии настолько значительны, что каждый врач обязан быть с ними знаком. Эти достижения могут быть им освоены только после детального изучения основ нашей науки, для чего мы и предлагаем настоящее руководство.

В рамках учебника не могут найти места спорные и далеко не решенные вопросы, и потому читатели не найдут в нем освещения ряда проблем. Здесь сосредоточено лишь то, что в значительной мере может считаться более или менее прочно установленным, хотя и это надо принять с известной оговоркой, так как в этой дисциплине вряд ли найдется что-либо окончательно решенное и не подлежащее пересмотру. Это обстоятельство чрезвычайно затрудняло изложение материала.

Наша наука так быстро развивается, что все ранее вышедшие руководства должны быть признаны устаревшими. Несомненно, через некоторый промежуток времени эта же судьба постигнет и наше руководство, что даст нам новый стимул к его совершенствованию в последующих изданиях.

Редакторы

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие 3

МОРФОЛОГИЯ И ГИСТОФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

А. В. Румянцев

Щитовидная железа 11

- Анатомия . . . . —
- Развитие 15
- Гистологическая структура 17
- Коллоид 21
- Морфологические изменения в железе при процессе секреции 22
  - Морфологические изменения при повышенной и пониженной ее функции 24
  - Значение нервной системы в возбуждении щитовидной железы . . . 27
  - Влияние иода 28
  - Влияние обмена и различных других факторов 29
- Регенерация и трансплантация щитовидной железы 30

Околощитовидные железы 31

- Анатомия . . . . —
- Развитие 32
- Гистологическая структура 33
- Коллоид 35
- Морфологические изменения в железе при процессе секреции . . . . —
  - Влияние различных факторов 36
- Воспалительная реакция и дегенеративные изменения 38

Зобная железа 40

- Анатомия . . . . —
- Развитие 41
- Гистологическая структура . . . . —
- Возрастные изменения желез 43
- Морфологические изменения в процессе секреции 45

Гипофиз 47

- Анатомия . . . . —
- Развитие 51
- Гистологическая структура 54
- Морфологические изменения в процессе секреции 58
  - Передняя доля . . . . —
    - Изменения в гипофизе при половых циклах и беременности . . . 61
    - Гормон роста 62
    - Другие начала, выделяемые передней долей 63
  - Pars tubelaris 64
  - Промежуточная доля 65
  - Нервная доля 69
- Аномалии развития . . . . —
- Гипоплазия 70

Стр.

Пинеальная железа . . . 71

- Анатомия . . . —
- Развитие . . . 72
- Гистологическая структура . . . 73
- Эндокринная роль . . . 74

Надпочечники . . . 76

- Анатомия . . . —
- Развитие . . . 79
- Гистологическая структура . . . 82
- Гистофизиология . . . 85
- Морфологические изменения в процессе секреции . . . 87
  - Некоторые патологические изменения, ведущие к нарушению эндокринной деятельности . . . 89

Поджелудочная железа . . . 90

- Морфология островков . . . —
- Развитие . . . 92
- Гистологическая структура . . . 93
- Гистофизиология . . . 94

Половые железы . . . 95

- Строение полового аппарата . . . —
- Яичники . . . 102
  - Анатомия . . . —
  - Гистологическая структура . . . 104
    - Атрезия фолликулов . . . 112
    - Яйцеводы и матка . . . 114
    - Циклические изменения, протекающие в матке . . . 116
  - Яичники как эндокринные железы . . . 133
    - Патологические изменения в яичниках, ведущие к нарушению их эндокринной функции . . . 136
    - Влияние фолликулина на половой аппарат и вторичные половые признаки . . . 137
- Яички . . . 142
  - Анатомия . . . —
  - Гистологическая структура . . . 145
    - Аномалии развития . . . 150
    - Перерезка и перевязка семявыносящего протока . . . 152
    - Пересадка семенников . . . 153
    - Дегенеративные изменения семенной железы . . . —
  - Гистофизиология . . . 154
    - Цитологический тест . . . 158
    - Петушиный и гребневый тест . . . 160
  - Морфологический субстрат мужского полового гормона . . . 162
- Роль гипофиза в нормальной функции полового аппарата . . . 163

ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

В. В. Савич

I. Понятие о железах внутренней секреции . . . 172

- Гормоны. Их характеристика . . . —

II. Главные способы исследования эндокринных желез . . . 175

III. Физиология отдельных желез . . . 177

- Щитовидная железа . . . —
- Паращитовидные железы . . . 182
- Зобная железа . . . 189
- Гипофиз . . . 191
- Шишковидная (пинеальная) железа . . . 202
- Надпочечники . . . 203
- Поджелудочная железа . . . 211
- Половые железы . . . 214

Стр.

IV. Проблемы эндокринных корреляций и взаимоотношение между эндокринным аппаратом и другими системами организма 222

ХИМИЯ ГОРМОНОВ

О. А. Степпун

- Основы общей биохимии и химии гормонов . . . . . —
  - Введение 226
  - Определение понятия «гормон» и разбор его . . . . . —
  - История возникновения понятия о гормоне 227
  - Взаимозависимость гормонов 228
  - Гормональный препарат и принципы его получения . . . . . —
- Химия гормонов. *А. М. Тимофеева* 230
  - Гормоны щитовидной железы 231
  - Гормон околощитовидной железы 232
  - Гормоны задней доли гипофиза . . . . . —
  - Гормоны передней доли гипофиза 233
  - Гормон коры надпочечников 235
  - Гормон мозгового слоя надпочечников 236
  - Гормоны поджелудочной железы 237
  - Гормоны половых желез . . . . . —
    - Женский половой гормон 239
    - Мужской половой гормон . . . . . —
    - Гормоны желтого тела 244
    - Плацентарные гормоны 245
- Типы гормонов и их генез *О. А. Степпун* . . . . . —
  - Стадия образования гормона 248
  - Множественность равнонаправленных гормонов . . . . . —
  - Гормоны в моче и форма выделения гормона 249
  - Ценность химически индивидуальных гормонов, выделенных из сырья . . . . . —
  - Оценка метода получения гормонов из сырья 250
- Прегормон 251
  - Активаторы гормонов 252
  - Антигормоны 253
- Тканевые гормоны 254
- Витамины и гормоны 257
- Лизаты и гравидан 258
  - Лизаты . . . . . —
  - Гравидан 264

Влияние эндокринных факторов на обмен *О. А. Степпун* 265

- Основные методы изучения обмена . . . . . —
- Обмен и его гормональная регуляция 272
  - Углеводный и жировой обмен и его гормональная регуляция . . . . . —
    - Адреналин 275
    - Инкреты щитовидной железы 277
    - Задняя доля гипофиза 279
    - Передняя доля гипофиза 280
    - Инсулин 282
  - Белковый обмен и его гормональная регуляция 284
    - Щитовидная железа 288
  - Водный и минеральный обмен и его гормональная регуляция 290
    - Водный обмен . . . . . —
    - Минеральный обмен 295

КЛИНИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Н. А. Шерешевский

I. Методы исследования и диагностика 306

II. Заболевания щитовидной железы 317

- Базедова болезнь и гипертиреозы . . . . . —
  - История . . . . . —
  - Определение . . . . . —
  - Предрасполагающие причины . . . . . —
  - Этиология и патогенез . . . . . —

Стр.

Симптоматология 319
Клинические формы 323
Микседема и гипотиреозы 334
Микседема взрослых —
Послеоперационная микседема 340
Врожденная и детская микседема 341
Эндемический зоб и кретинизм. *О. В. Николаев* 347
История —
Определение —
Распространение 349
Этиология и патогенез 351
Роль пола и возраста 352
Роль генетических факторов 353
Роль иодной недостаточности 355
Роль инфекционно-токсических факторов 365
Роль кальция 369
Патологическая анатомия щитовидной железы при эндемическом зобе 373
Клиника —
Борьба с эндемическим зобом. Профилактика 383
Лечение 387

III. Заболевания паращитовидных желез. *А. П. Преображенский* 391

Тетания —
История —
Патогенез 392
Симптоматология 393
Клинические формы 398
Лечение 403

IV. Заболевания зобной железы. *Н. А. Шерешевский* 405

V. Заболевания мозгового придатка. *Н. А. Шерешевский* 407

Акромегалия —
Патогенез —
Симптоматология 408
Клинические формы 412
Лечение 414
Дополнение. Болезнь Кэшинга 416
Гигантизм —
Парциальный гигантизм 420
Гипофизарно-нервные дистрофии 421
Dystrophia adiposo-genitalis (болезнь Фрелиха) —
Гипофизарный карликовый рост 426
Dystrophia maranto-genitalis (болезнь Симондса) 430
Несахарный диабет 434

VI. Заболевания шишковидной железы. *Н. А. Шерешевский* 436

VII. Заболевания надпочечников. *Н. А. Шерешевский* 438

Аддисонова болезнь —
Усиленная функциональная деятельность надпочечников 442

VIII. Заболевания половых желез. *Н. А. Шерешевский* 446

Евнухоидизм 448
Раннее половое созревание 452
Эндогенное ожирение. *И. Б. Хавин* 456

IX. Заболевания гормонального аппарата поджелудочной железы. *Н. Р. Пясецкий* 466

Сахарный диабет —
История —
Патогенез 468
Этиология 469

Стр.

- Симптоматология 473
- Клиника 479
- Лечение 484

X. Множественные поражения эндокринных желез. *Н. А. Шерешевский* . . . 490

- Инфантилизм 491
- Феминизм 492
- Гинекомастия 493
- Пресенильная инволюция 496
- Плюригландулярный синдром 497
- Эндокринное истощение 498

XI. Костные эндокринопатии. *В. В. Хворов* 500

- Паратиреоидная остеодистрофия . . . . —
- Деформирующая остеодистрофия 507
- Остеомаляция 510
- Идиопатическая ломкость костей 513
- Экзостозная болезнь 515

ОРГАНОТЕРАПИЯ

К. Д. Саргин

Общая характеристика органопрепаратов 518

Классификация органопрепаратов 529

- Группа препаратов, обладающих специфическим действием 531
  - Препараты, испытываемые биологическим путем 532
    - Препараты гипофиза . . . . —
    - Препараты околощитовидных желез 542
    - Препараты щитовидной железы 546
    - Препараты поджелудочной железы 549
    - Препараты надпочечников 556
    - Препараты яичника 563
    - Препараты плаценты 569
    - Препараты тестикул . . . . —
  - Препараты, обладающие специфическим действием, но мало доступные химическому и биологическому контролю 571
    - Препараты против злокачественного малокровия . . . . —
    - Препараты, понижающие кровяное давление 572
- Группа препаратов, имеющих практическое распространение в клинике, но с неустановленным точно характером действия 574
- Лизато- и гравиданотерапия. *Н. А. Шерешевский* 575
  - Лизатотерапия . . . . —
  - Гравиданотерапия 577

РЕНТГЕНОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

А. В. Айзенштейн

- Щитовидная железа 579
- Зобная железа 583
- Гипофиз 584
- Яичники 586
- Яички 588
- Надпочечники 589
- Поджелудочная железа . . . . —

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Б. Н. Могильницкий

I. Общая часть 590

- Зобная железа . . . . —
- Щитовидная железа 591
  - Гиперплазия . . . . —

Стр.
Эндемический зоб 592
Нодозный зоб 594
Опухоли 597
Паращитовидные железы . . . . —
Гипофиз . . . . —
Шишковидная железа 599
Надпочечники 601

II. Частная патологическая анатомия 603

Базедова болезнь . . . . —
Аддисонова болезнь 608
Сахарное мочеизнурение (диабет) 612
Гипофизарно-субталамические синдромы 615
Гипофизарное ожирение 616
Несахарное мочеизнурение 617
Болезнь Симондса 618
Гипофизарный карликовый рост 619
Акромегалия 620
Макрогенитосомия . . . . —

Предметный указатель 621

МОРФОЛОГИЯ И ГИСТОФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

А. В. Румянцев (Москва)

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА (GLANDULA THYREOIDEA)

Анатомия

Щитовидная железа относится к бронхиогенной группе эндокринных желез. Она представляет небольшое красновато-желтоватого цвета тело, разделенное на две доли, соединяющиеся друг с другом по средней линии более плотной тканью, носящей название истмуса. Доли расположены по бокам гортанной трубки и глотки; они соединяются истмусом над трахеей (рис. 1, 2). Вентральная поверхность железы покрыта инфрагио-

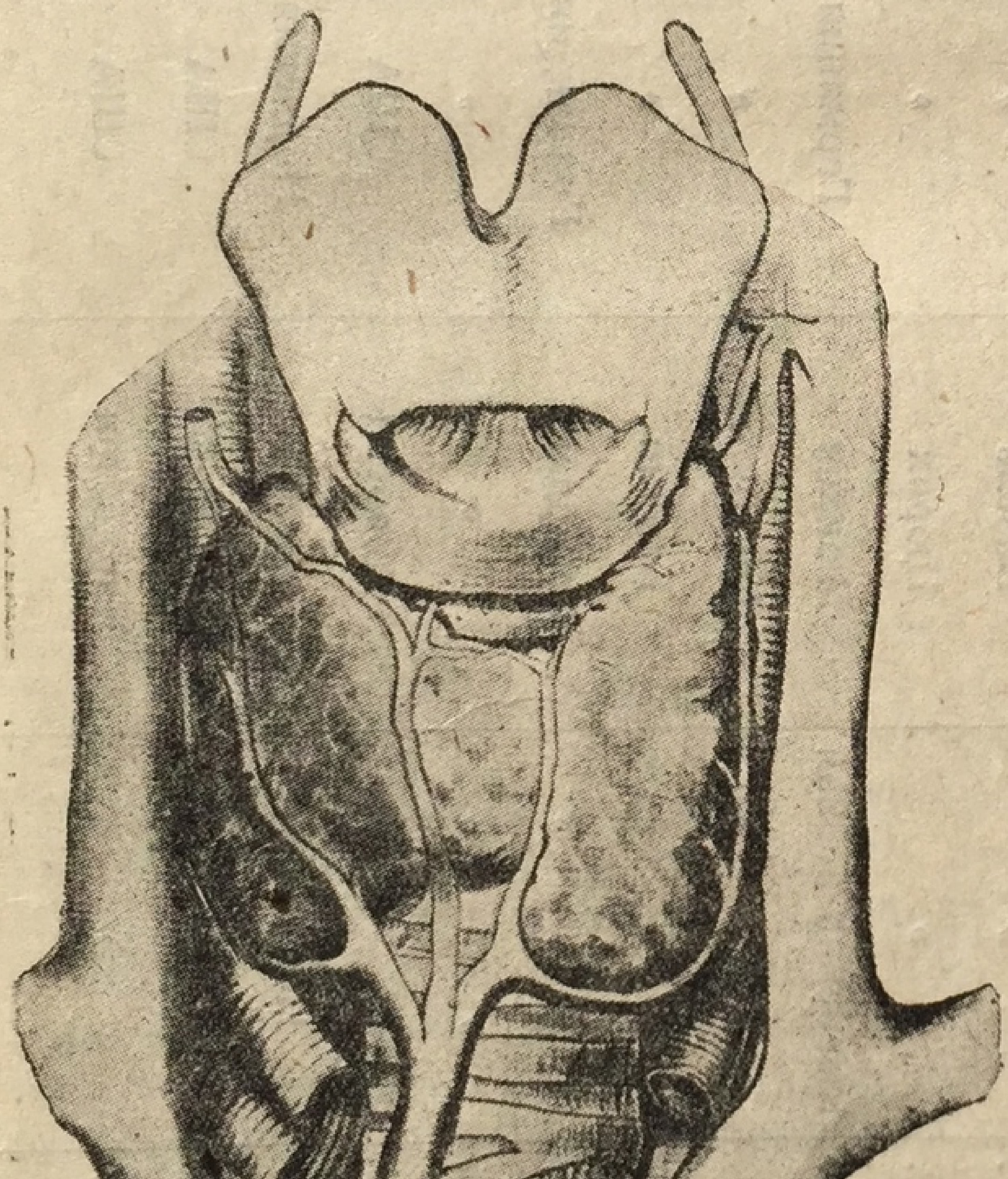


Рис. 1. Положение щитовидной железы и ее кровоснабжение у человека. Вид с вентральной поверхности (по Каудри).

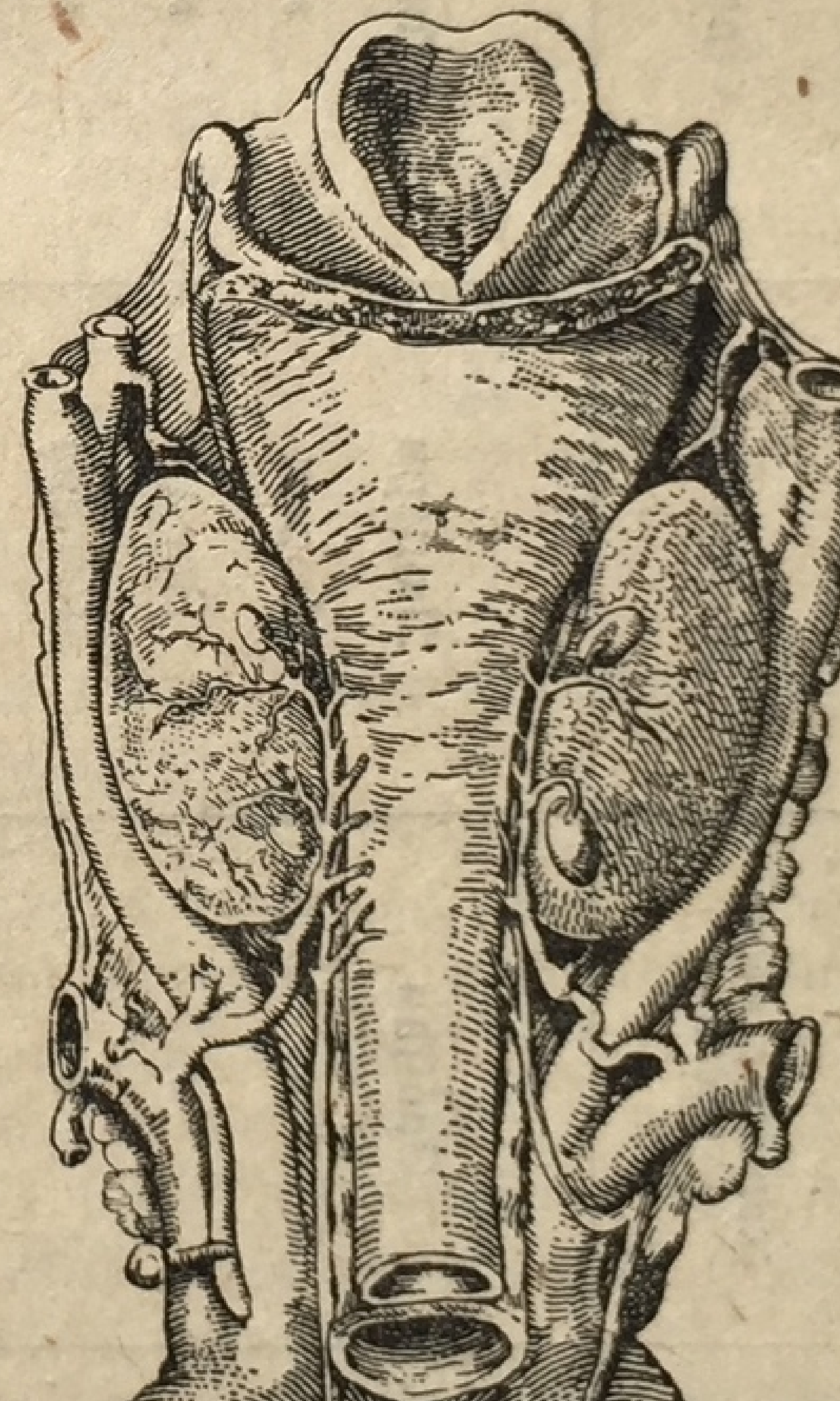


Рис. 2. Положение щитовидной железы с дорзальной поверхности. На поверхности железы видны располагающиеся парные околощитовидные железы.

Соотношение веса, сухого остатка и иода щитовидной железы в различных областях

Автор	Характер местности	Местность	Страна	Число	Вес свежий (г)	Сухой остаток (в %)	Содержание иода в сухом остатке (в %)	Общее количество иода (в мг)	Год
Освальд	Зобная	Люцерн	Швейцария	12	63,30	15,75	0,071	7,07	1897
»	»	Цюрих	»	26	59,08	18,71	0,091	10,27	1897
»	»	Берн	»	18	57,00	19,78	0,108	13,04	1897
»	»	Женева	»	22	53,40	15,79	0,095	9,32	1897
Мюллер	»	Цюрих	»	69	47,80	—	—	5,10	1923
Освальд	»	Базель	»	21	46,18	13,96	0,093	6,48	1897
Ритман	»	Цюрих	»	31	45,10	—	—	0,70	1921
Вейсс	Умеренно зобная	Мюнхен	Германия	20	33,60	21,81	0,055	4,04	1897
Бауман	» »	Фрейбург	»	26	30,32	27,04	0,0305	2,50	1896
»	» »	Берлин	»	11	29,34	25,22	0,089	6,60	1896
Ритман	» »	Ротердам	Голландия	27	27,20	—	—	2,40	1921
Мюллер	» »	»	»	12	24,40	—	—	4,50	1923
Марине	» »	Кливленд	США	23	24,00	18,51	0,217	9,60	1909
Лунд	Незобная	Осло	Норвегия	7	22,93	27,68	0,155	9,86	1928
Леланд и Фостер	»	Нью-Иорк	США	30	22,80	22,95	0,185	9,70	1932
Кольниц и Ремингтон	»	Чарльстон	США	150	18,78	22,52	0,208	8,80	1932

идным мускулом, шейной связкой и кожей. С дорзальной стороны щитовидная железа прилегает к первым четырем трахеальным кольцам, крикоидному хрящу, пищеводу и глотке. Ближе к ее боковым поверхностям, но тоже с дорзальной стороны к щитовидной железе прилегают сонные артерии (a. carotis communis) и ствол блуждающего нерва. Вокруг железы образуется хорошо развитая фиброзная капсула, состоящая из двух слоев—поверхностного, легко отделимого от железы, и внутреннего тонкого слоя, весьма плотно срастающегося с ее стромой. Капсула развивается из шейной связки (Вегелин). Доли железы не одинаковы, правая обычно больше левой. Как положение щитовидной железы, так особенно ее размеры обнаруживают индивидуальные вариации. Средние размеры для боковых долей по Рауберу и Копшу следующие: длина—5—8 см, ширина 2—4 см, толщина 1,2—2,5 см при среднем весе у взрослых от 20 до 60 г. Кроме индивидуальных вариаций, вес и величина железы изменяются в зависимости от места жительства субъекта. Приводимая выше (стр. 12) таблица демонстрирует зависимость веса железы от места жительства субъекта.

Индивидуальные вариации в значительной степени зависят от возраста. Железа быстро растет до 20 лет, затем медленно увеличивается в течение всего среднего периода; с 40—50 лет на весе железы сказывается и время года—летом железа обычно слегка увеличивается [1].

Вес щитовидной железы в зависимости от возраста (в г)

Возраст	Миннезота (Райс)	Киль (Вегелин)	Чарльстон (Кольниц)	Число случаев
10—15	15,60	11,20	8,50	8
16—20	26,70	22,00	17,25	16
21—30	24,00	23,50	20,40	32
31—40	30,57	24,00	20,04	37
41—50	30,54	25,30	20,26	30
51—60	32,31	19,00	15,47	11
61—70	33,61	20,00	13,57	14
71—80	33,54	21,00	10,45	2
81—90	34,14	...	...	...

В зависимости от пола железа также обнаруживает некоторое различие. У женщин она обыкновенно больше и тяжелее, чем у мужчин, увеличиваясь особенно сильно во время менструаций и беременности.

Часто (приблизительно в $^1/_3$ случаев) на левой стороне у человека от истмуса отходит так называемый пирамидальный отросток, состоящий из типичной железистой ткани и простирающийся иногда до основания языка. В очень редких случаях этот пирамидальный отросток двойной и отходит как от правой, так и левой стороны.

Истмус состоит из фиброзной ткани (Вегелин) и в 10% случаев не развивается совсем. В 1% случаев описанных Уэльсом желез истмус можно выделить как отдельную долю.

Щитовидная железа очень хорошо снабжается кровью. Передние и боковые части ее долей получают кровь из a. thyreoidea superior (правой и левой), берущих начало из a. carotis externa. Задние части снабжаются кровью от a. thyreoidea inferior (правой и левой), отходящих от a. subclavia. Эти артерии не являются, однако, конечными. Подходя к железе, они по ее поверхности дают анастомозы, образуя ряд плексусов, от которых в паренхиму железы отходят мелкие артериолы, разделяющиеся в железе на сеть капилляров. Лучше всего заметен анастомоз на дорзо-медиальной стороне железы, соединяющей a. thyreoidea superior с inferior (Ландштейнер, Фишер). Примерно в 10—15% случаев к щитовидной железе подходит еще одна артерия—a. thyreoidea imma, берущая начало от дуги аорты и направляющаяся к истмусу.

---

[1] Надо, однако, помнить, что процент содержания иода в летней железе остается таким же, как и в зимние месяцы.

Отток крови происходит по многочисленным мелким венам, образующим под капсулой плексус, от которого отходят уже большие сосуды. Наиболее мощной и постоянной является v. thyreoidea superior. Она отходит с вентро-медиальной стороны и впадает затем в v. jugularis или в v. facialis communis. От боковых поверхностей отходят venae thyreoidea mediae, тоже впадающие в v. jugularis и часто, как отмечают некоторые авторы, дающие анастомозы с фарингеальным венозным плексусом. От каудальной стороны отходят v. thyreoideae inferiores; они образуют сначала сплетение на вентральной поверхности трахеи, а затем впадают в левую безымянную вену. В тех же случаях, когда железу снабжает кровью a. thyreoidea imma, развивается и соответствующая ей вена.

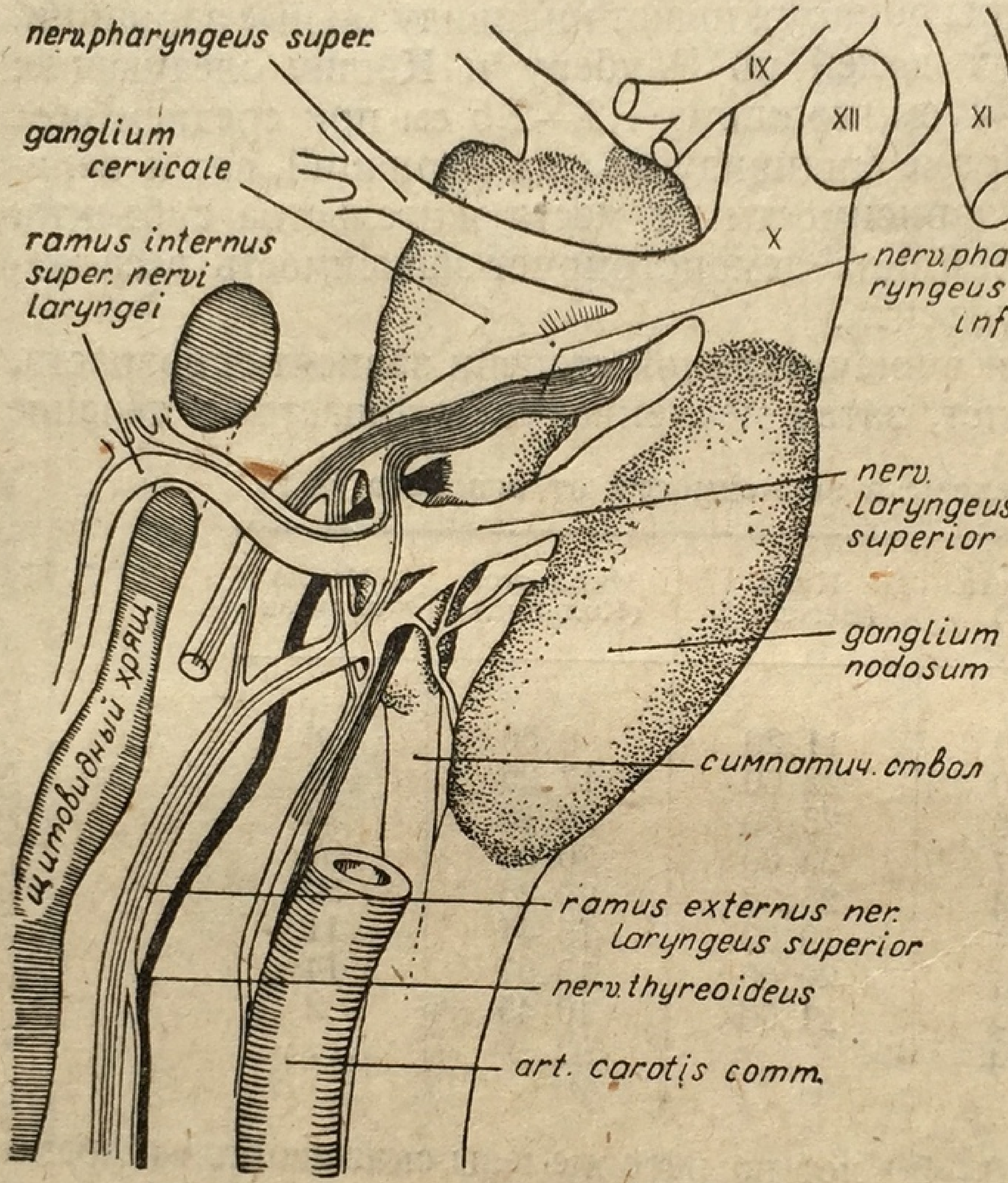


Рис. 3. Полусхематическое изображение ганглиев и нервов шеи с левой стороны у эмбриона собаки. По Нонидецу.

Лимфатические сосуды возникают в паренхиме и по строме достигают поверхности железы, где они и образуют сплетения, располагающиеся непосредственно под капсулой. Дальнейший их путь до сих пор недостаточно выяснен; во всяком случае у человека соединение левого лимфатического ствола с подключичной веной не установлено.

Хотя **иннервация** щитовидной железы изучается давно, но все же до сих пор мы не имеем вполне точных данных в этом отношении. Это и понятно, так как никому из старых авторов не удавалось проследить разветвления подходящих к железе нервов в ее паренхиматозной ткани. Нервы в щитовидной железе окрашиваются очень плохо и серебром, и метиленовой синью.

Вполне установленным можно считать иннервацию от симпатического нерва (Декверван, Кунфайт, Цион, Нонидец). У человека в тех местах, где к лопастям щитовидной железы подходят артерии, разветвляются на сосудистых сплетениях нервные стволики, идущие от верхнего шейного узла (ganglion cervicale superius) и от среднего узла (gang. cervicale medium); наконец, к a. thyreoidea inferior подходит ветвь, идущая от ganglion cervicale inferius.

Что касается парасимпатической иннервации, то у человека, повидимому, в щитовидную железу входит ветвь, идущая от n. laryngeus (и recurrens laringeus). У собак иннервация недавно весьма подробно была описана Нонидецем, причем на эмбриональном материале ему удалось проследить и вхождение нервов вглубь самой железы. Он считает, что от ganglion cervicale superius отходит специальная ветвь, к которой затем присоединяются волокна, отходящие от n. laryngeus superius, в частности от его внешней ветви. Эти два нервных волокна могут итти общим стволом, образуя n. thyreoideus, но могут итти и раздельно. От n. recurrens Нонидец не нашел никаких ветвей (рис. 3).

Что касается веточек, отходящих от gangl. cervicale internus и inferior, то они непосредственно не входят в паренхиму железы, но могут достигать ее, проникая туда вместе с сосудами из плексусов.

Далее, он обнаружил у эмбрионов и у щенков нервные клетки, образующие ганглий в самой железе. Мультиполярные клетки этого ганглия происходят, повидимому, из ганглиозных клеток, рассеянных вдоль волокон laryngeus superior; от них-то и начинаются волокна означенного нерва. Такое строение заставляет волокна laryngeus superior рассматривать как волокна постганглиолярные. Таким образом, большинством авторов устанавливается, что щитовидная железа получает волокна как от gangl. nodosum, так и от gangl. cervicale.

Какова природа этих волокон?

Пока у нас нет никаких доказательств того, что окончания симпатического нерва имеют секреторный или висцеросензорный характер, а поэтому большинство авторов (Цион, Жолли, Штрасман) считают, что нервы щитовидной железы, главным образом, сосудорасширяющие и сосудосуживающие.

Развитие

Щитовидная железа закладывается очень рано. Она появляется как ясно отличимый орган у человеческого эмбриона размером 1,38 мм. В вентральной стенке развивающегося переднего глоточного отдела кишечника по средней линии на уровне между первым и вторым жаберными карманами (рис. 4 и 5) появляется энтодермальное утолщение. От этого утолщения начинает развиваться выпячивание, разрастающееся каудально и образующее на своем конце уплотнение, которое иногда явственно разделяется на две половины, и довольно длинный канал, соединяющий это выпячивание с фарингеальной полостью. В дальнейшем каудальная, железистая часть отделяется от канала, и у человеческого эмбриона в 6 мм длины соединения между глоткой и щитовидной железой уже не имеется. Образованная же при выпячивании трубка существует некоторое время в форме протока, соединяющегося с глоткой, но закрытого в направлении корня языка и называемого ductus thyreoglossus. Как показал Норрис, при развитии железы у различных млекопитающих могут встретиться самые разнообразные вариации как в месте отделения от глоточной полости, так и в образовании полого канала или сплошного тяжа, а также и в количестве выпячиваний (канал один—двойное выпячивание, выпячивание без об-

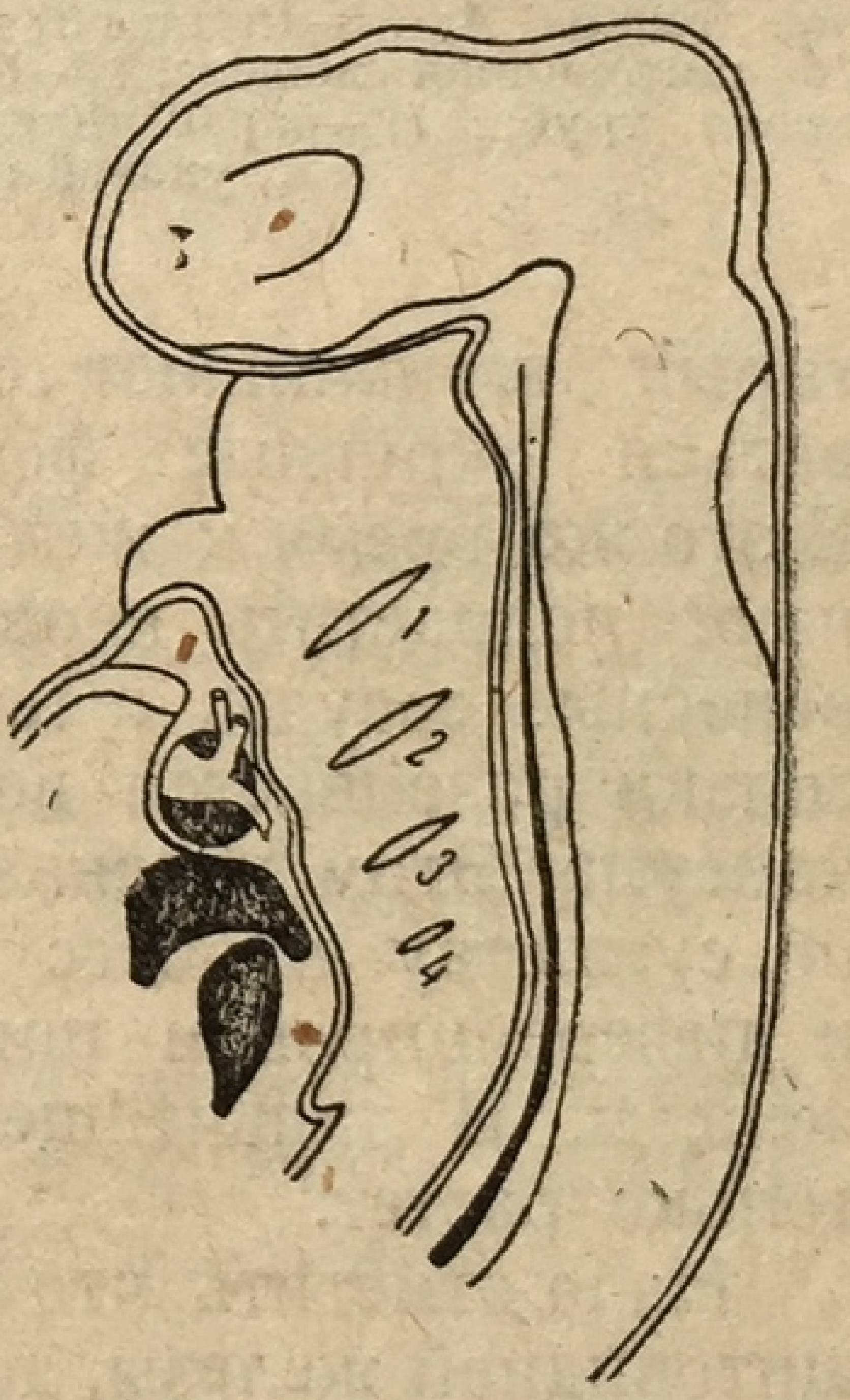


Рис. 4. Схематическое изображение сагиттального разреза эмбриона человека. *1, 2, 3, 4*—жаберные карманы.

разования канала). Но во всех случаях, т. е. и тогда, когда отделяется только одно каудальное разрастание, и тогда, когда отделение происходит почти у поверхности дна глотки, всегда образуется совершенно самостоятельный зачаток щитовидной железы. Зачаток, все больше и яснее разделяющийся на две доли, обрастает мезенхимой, врастающей вместе с сосудами внутрь эпителиальной массы и разделяющей последнюю на ряд плоских эпителиальных тяжей неправильной формы (рис. 6).

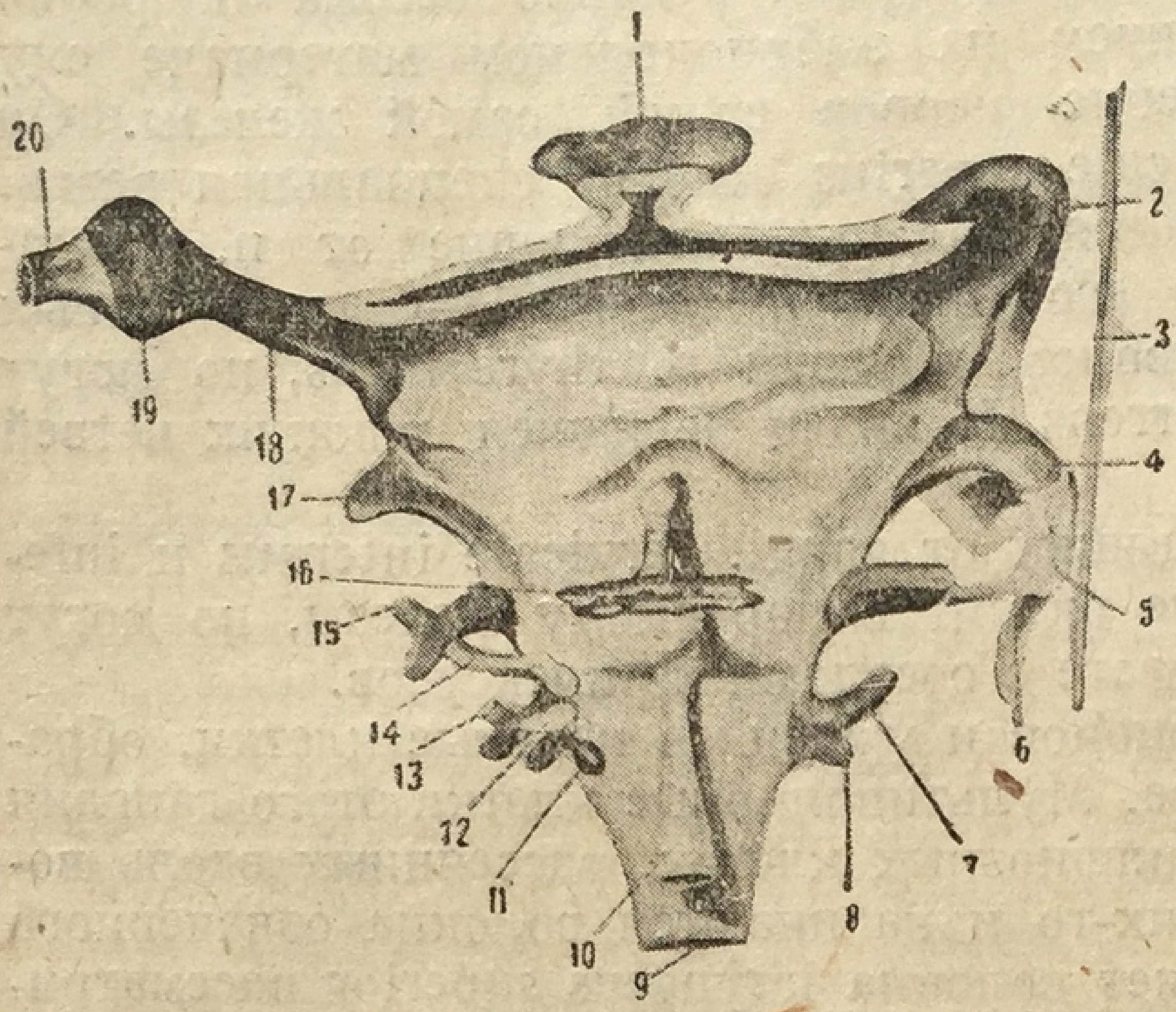


Рис. 5. Энтодерма головной кишки с глоточными карманами. Вид с вентральной стороны; на правой стороне изображена более ранняя стадия, чем слева.

1—гипофиз; *2*—1-й глоточный карман; *3*—эктодерма; *4*—2-й глоточный карман; *5*—стрелка во 2-й бронхиальный ход; *6*—sinus cervicalis; *7*—4-й глоточный карман; *8*—5-й глоточный карман; *9*—пищевод; *10*—трахея; *11*—телебронхиальное тельце; *12*—thymus 4; *13*—эпителиальное тельце 4; *14*—thymus 3; *15*—эпителиальное тельце; *16*—щитовидная железа; *17*—бухта миндалины; *18*—слуховая труба; *19*—барабанная полость; *20*—наружный слуховой проход.

В дальнейшем в этих тяжах сперва в клетках, а затем между клетками появляются капли вязкого, хорошо окрашивающегося кислыми красками вещества, вокруг которых и начинают образовываться округлые фолликулы. В это же время к железе начинают подрастать нервы и кровеносные сосуды, а из шейной связки развивается вокруг нее капсула. Этим и заканчивается по существу процесс закладки и диференцировки щитовидной железы. В дальнейшем железа только растет.

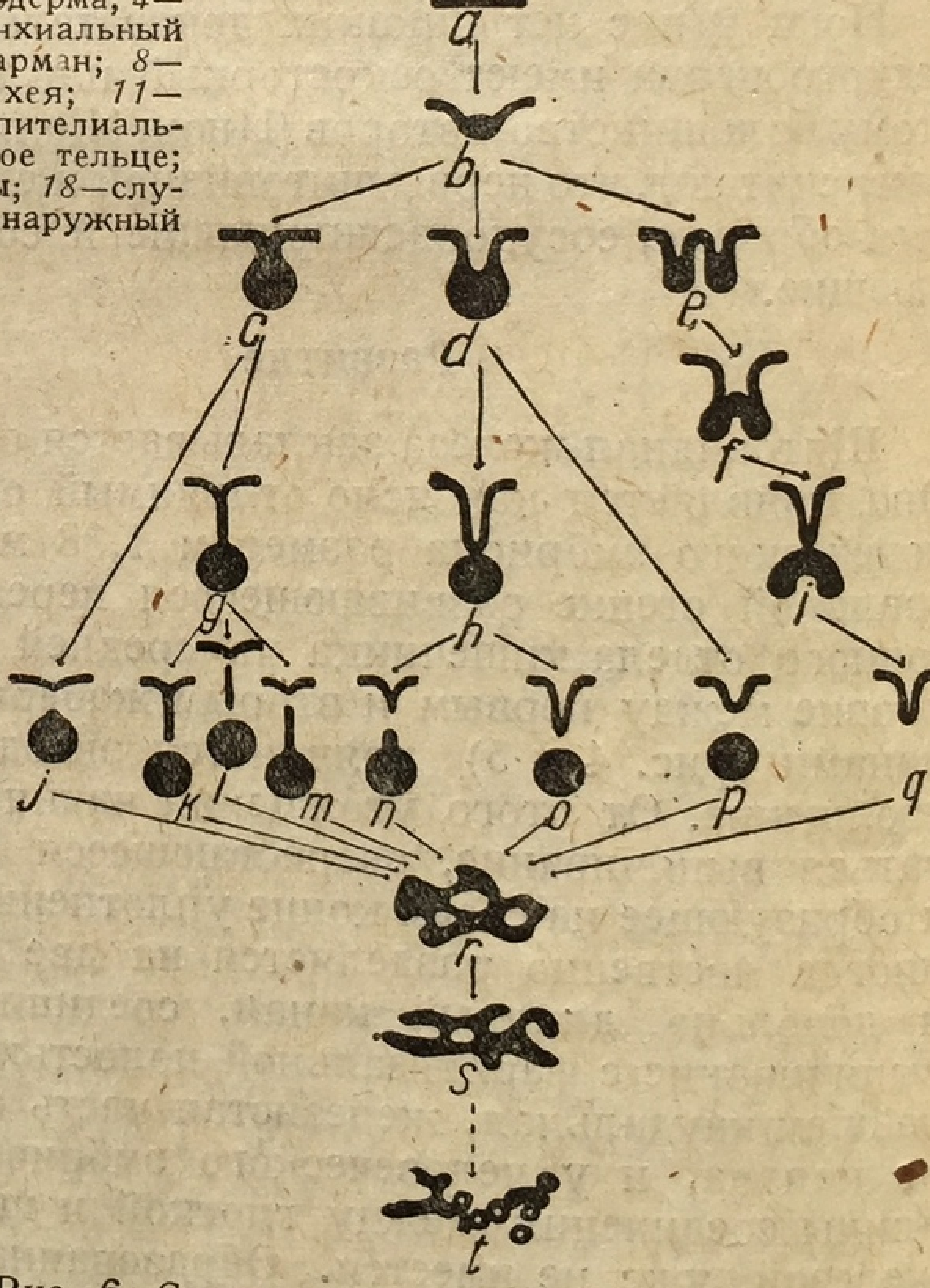


Рис. 6. Схема развития щитовидной железы человека по Норрису.

Стрелки указывают возможные пути развития из одного непарного зачатка *b*, который в дальнейшем может оставаться непарным *b—c—g*, а может развиваться и как парный зачаток *b—e—f—i*.

Надо отметить, что к зачатку щитовидной железы, доросшему до плоскости V жаберной дуги, присоединяются, располагаясь по его бокам, так называемые пост- или ультимобронхиальные тельца из эпителиальных выпячиваний пятой жаберной дуги (рис. 7, 8), но они атрофируются уже в эмбриональном периоде, не образуя железистой структуры. Только иногда их остатки сохраняются в составе паренхимы желез и могут быть найдены в соединении с паращитовидной железой даже у взрослых людей. Развитие из этих остатков тиреоидной ткани при аплазиях щитовидной железы (Шилер и Эрдгейм)—весьма сомнительный факт, нуждающийся в проверке.

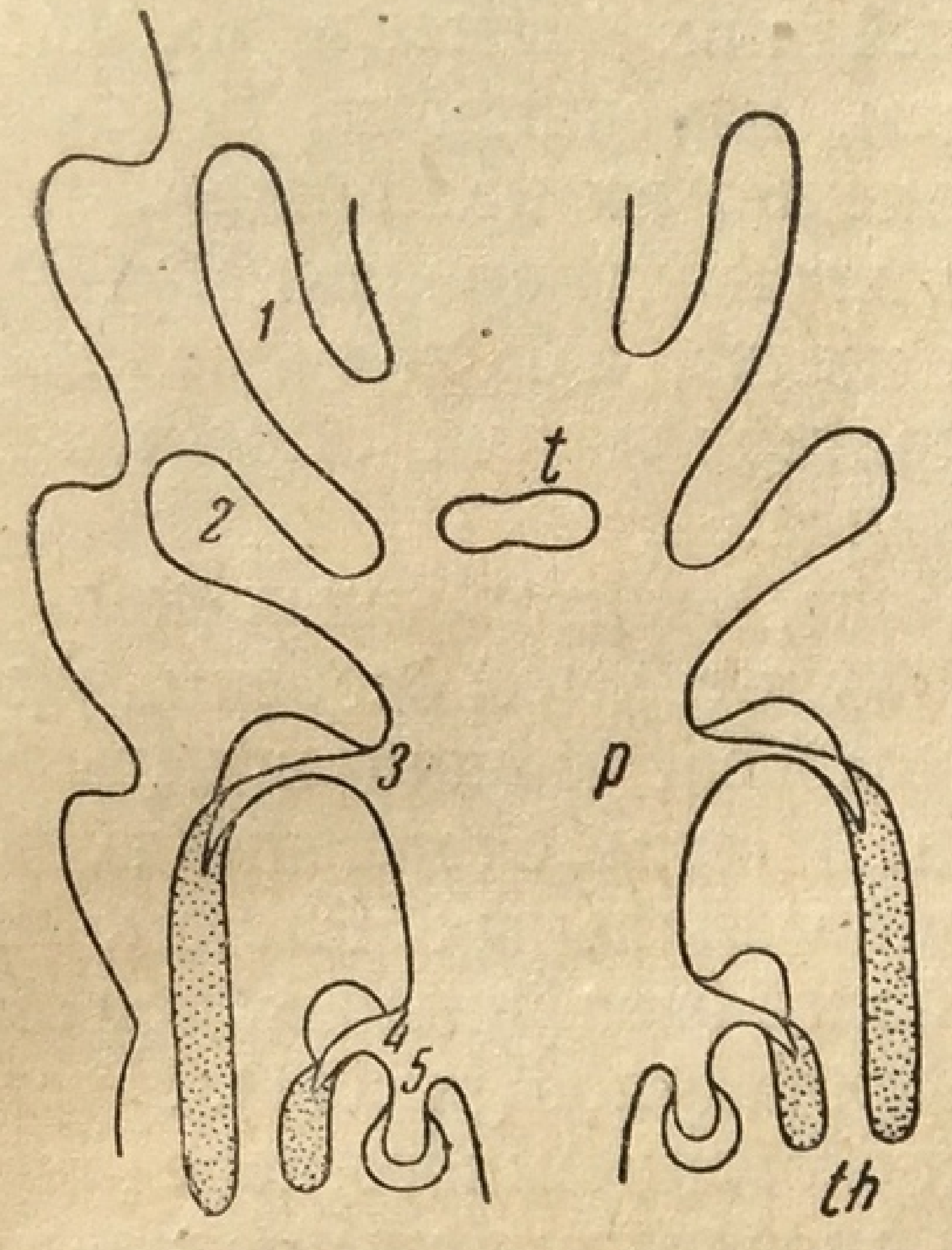


Рис. 7. Схема, изображающая дериваты отдельных бронхиальных карманов.

t—щитовидная железа; *p*—паращитовидные железы; *h*—зачатки зобных желез; *u*—ультимо-или телобронхиальное тельце; *1*, *2*, *3*, *4*, *5*—жаберные карманы.

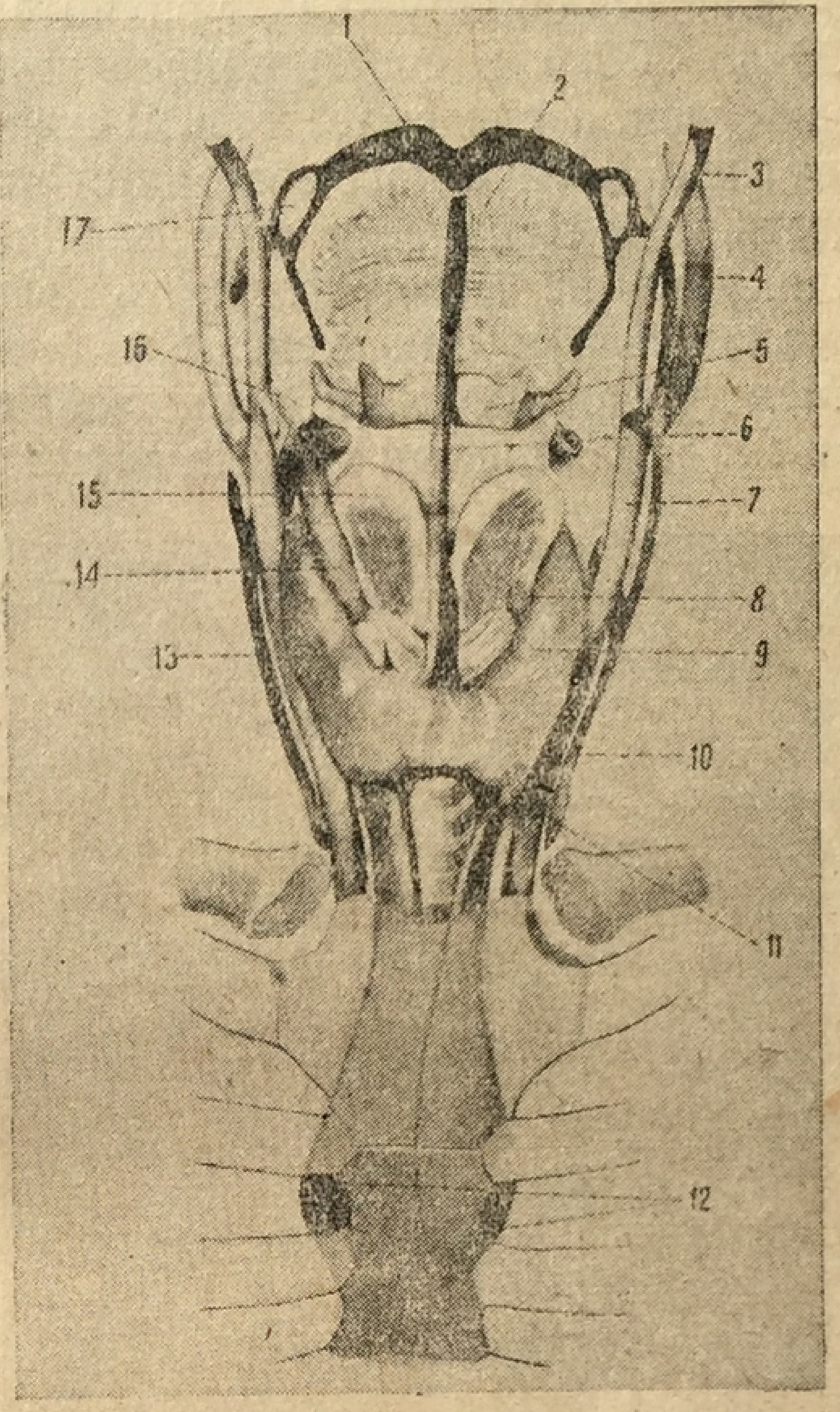


Рис. 8. Дериваты глоточных карманов у взрослого человека по Браусу.

1—слепое отверстие; *2*—язык; *3*—art. carotis externa; *4*—art. carotis interna; *5*—подъязычная кость; *6*—ductus thyreoglossus; *7*—art. carotis communis; *8*—эпителиальное тельце 4; *9*—внутренняя долька thymus 4; *10*—врожденная фистула шеи (из 2-го глоточного кармана); *11*—эпителиальное тельце 4; *12*—thymus 3; *13*—врожденная фистула шеи; *14*—шейная часть зобной железы; *15*—щитовидный хрящ; *16*—эпителиальное тельце 3; *17*—tonsilla palatina.

Развитие щитовидной железы, имеющейся у всех позвоночных и отсутствующей у беспозвоночных, изучено очень хорошо.

Установлено, что она развивается из одних и тех же зачатков у всех позвоночных. У рыб она состоит из очень небольших фолликулов, группами рассеянных по длине брюшной аорты. Начиная с амфибий, она уплотняется и развивается как компактное парное тело в глоточной области. Величина ее очень незначительна и даже у крупных амфибий щитовидная железа состоит всего из нескольких фолликулов.

Гистологическая структура

Щитовидная железа взрослого животного состоит из отдельных замкнутых эпителиальных пузырьков, или фолликулов, отдаленных друг от друга соединительнотканной стромой, богатой сосудами и нервами (рис. 9). По периферии железы эта строма образует хорошо развитую капсулу.

Стенки фолликулов образованы однослойным эпителием, располагающимся на тончайшей базальной мембране. Полость фолликула, отграниченная этим эпителием, заполнена белковым веществом слабо желтоватого цвета, очень вязким, которое носит название коллоида щитовидной железы (рис. 10). Фолликулы весьма сильно варьируют как по своей величине, так и по форме. Больше всего в щитовидной железе фолликулов округлой формы, но нередко попадаются фолликулы уединенной формы или даже в виде неправильных трубочек. Форма фолликулов зависит от давления, которое образуется в щитовидной железе в результате накапливания коллоида. Величина фолликулов щитовидной железы у здорового человека обнаруживает значительные колебания: диаметры их имеют от 30 до 300 μ в своем поперечнике. Впрочем, изменчивость величины фолликулов, а следовательно, и степень наполнения их коллоидом, зависит от физиологического состояния организма и, главным образом, от обмена веществ и деятельности других эндокринных желез, а потому величина фолликулов не может служить надежным критерием для определения нормальной функции железы у данного индивида.

Между фолликулами, а иногда прилегая к ним, в щитовидных железах человека и различных животных (кроликов, собак и т. д.), и особенно у молодых особей, можно видеть небольшие плотные скопления типичных эпителиальных клеток, немного более базофильных, чем эпителий фолликулов (рис. 11). У человека их особенно много перед рождением, с возрастом они прогрессивно уменьшаются в числе и почти всецело исчезают в старости. Функциональное значение этих интерфолликулярных эпителиальных клеток до сих пор остается неясным. Некоторые авторы рассматривают их как остатки эмбрионального эпителия, сохранившего камбиальность и, следовательно, способность к образованию новых фолликулов. Вильсон утверждает, что как раз эти интерфолликулярные клетки дают начало новым фолликулам при образовании базедовых струм. Однако наблюдения над регенерацией щитовидной железы при частичном ее удалении (Боцци и др.) не подтверждают предположения о камбиальности этих клеток, и если они принимают участие в развитии щитовидной железы, то по своим превращениям ничем не отличаются от клеток фолликулов. Интересно отметить, что в некоторых случаях удается установить их участие в развитии аденом. Так как интерфолликулярные клетки по своей общей структуре и окрашиваемости напоминают клетки паращитовидных желез, это давало повод некоторым авторам рассматривать их как диффузную паращитовидную железу. Однако этот вгляд в настоящее время приходится решительно оставить, так как эмбриологическими исследованиями доказано, что интерфолликулярные клетки и клетки паращитовидной железы происходят из разных зачатков.

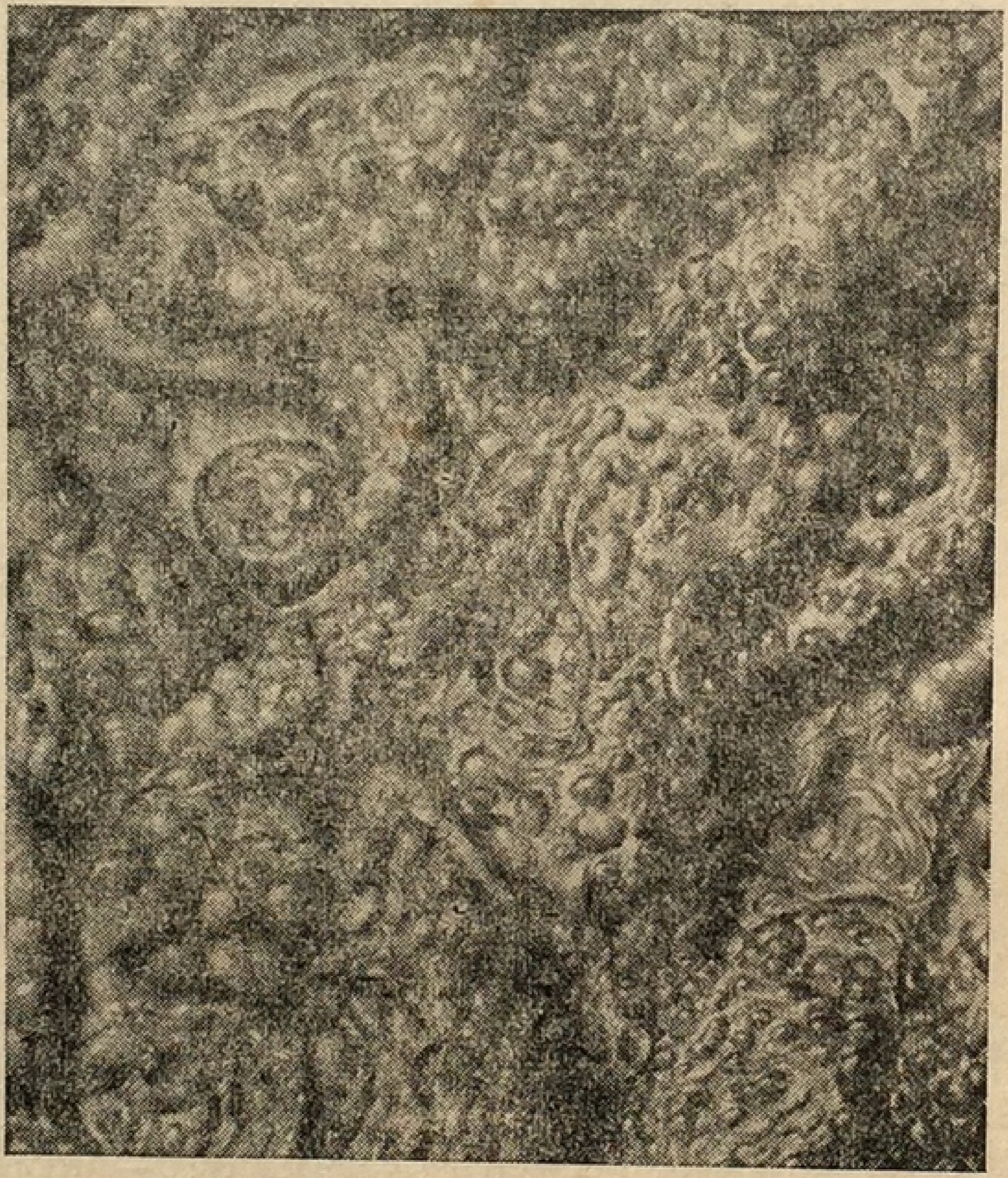


Рис. 9. Вид с поверхности при небольшом увеличении нормальной щитовидной железы человека, с фолликулами разнообразной формы: округлыми, удлиненными и т. д. (по Риенгофу).

Выше уже указывалось, что фолликулы заключены в строму железы. Строма состоит из рыхлой соединительной ткани, в которой наряду с коллагеновыми волокнами хорошо развиты волоконца эластические и аргирофильные[1]. Количество стромы различно у разных животных и меняется с возрастом. У молодых животных и детей количество ткани стромы весьма незначительно и при изучении срезов может казаться, что фолликулы непосредственно, прилегают своими стенками друг к другу. С возрастом количество стромы увеличивается, и у стариков образуются довольно мощные пласты соединительной ткани, отделяющие один фолликул от другого.

---

[1] Аргирофильными волокнами называются тончайшие волокнистые структуры, чернящиеся при окраске серебром.

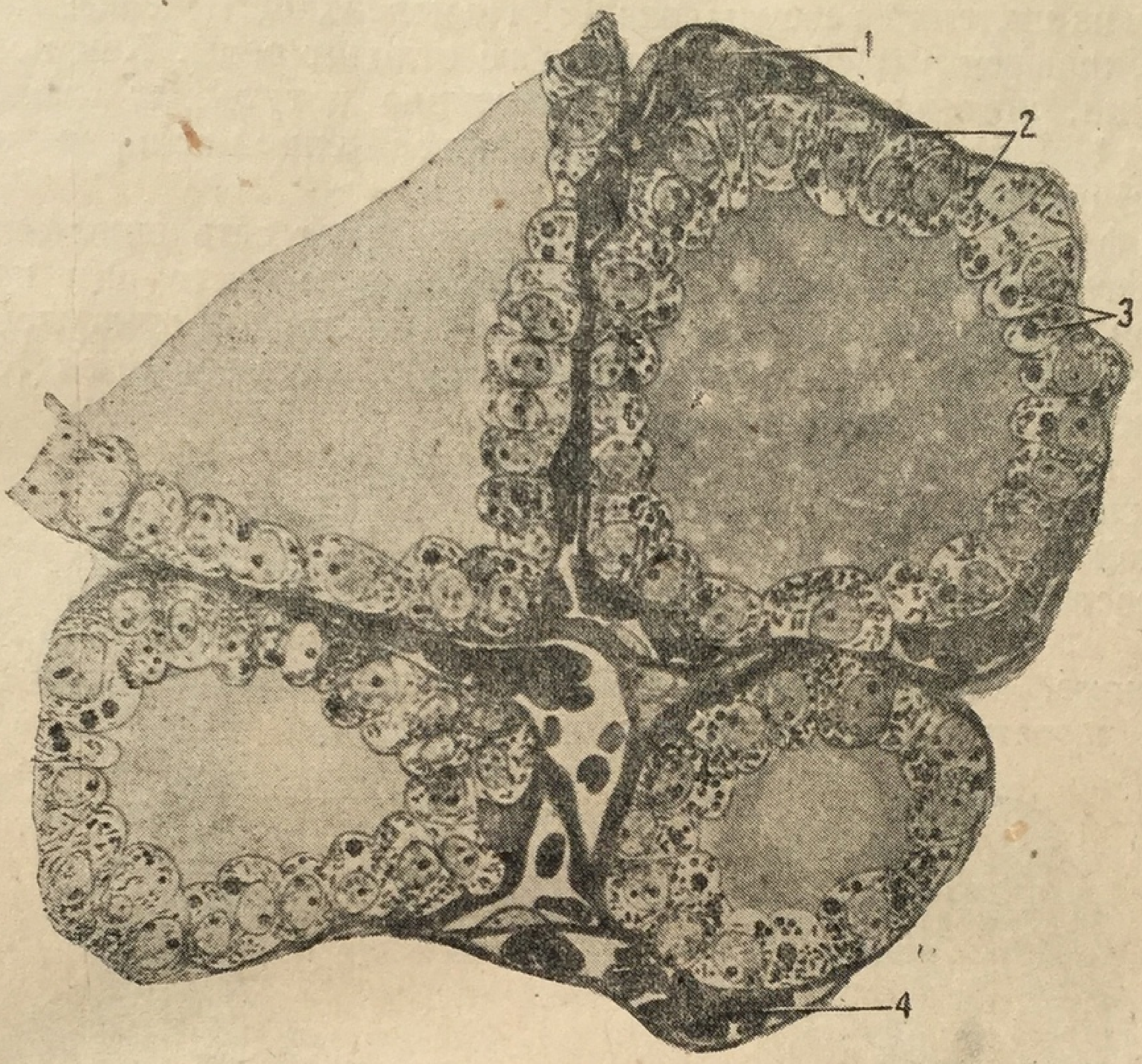


Рис. 10. Разрез через несколько фолликулов щитовидной железы человека.
1—красные кровяные тельца в капилляре; *2*—митохондрия; *3*—маленькие капельки жировых веществ (из Максимова по Бенслею).

Кроме типичных соединительнотканных клеток, вытянутых и распластанных, в строме можно найти лимфоциты, иногда образующие значительные скопления, особенно при гипертиреозах. В строме разветвляются кровеносные и лимфатические сосуды, образуя хорошо развитую систему, омывающую фолликулы. По расчетам физиологов вся кровь организма полностью проходит через железу один раз в течение часа. Эта циркуляция зависит, конечно, от физиологических условий, но в общем можно считать, что щитовидная железа получает в 4 раза больше крови, чем другие органы, например почка. От сплетений, образованных подходящими к щитовидной железе артериями, в глубь железы по ее строме отходят мелкие артериолы, разбивающиеся на капилляры. Проходя по строме, капилляры образуют вокруг каждого фолликула

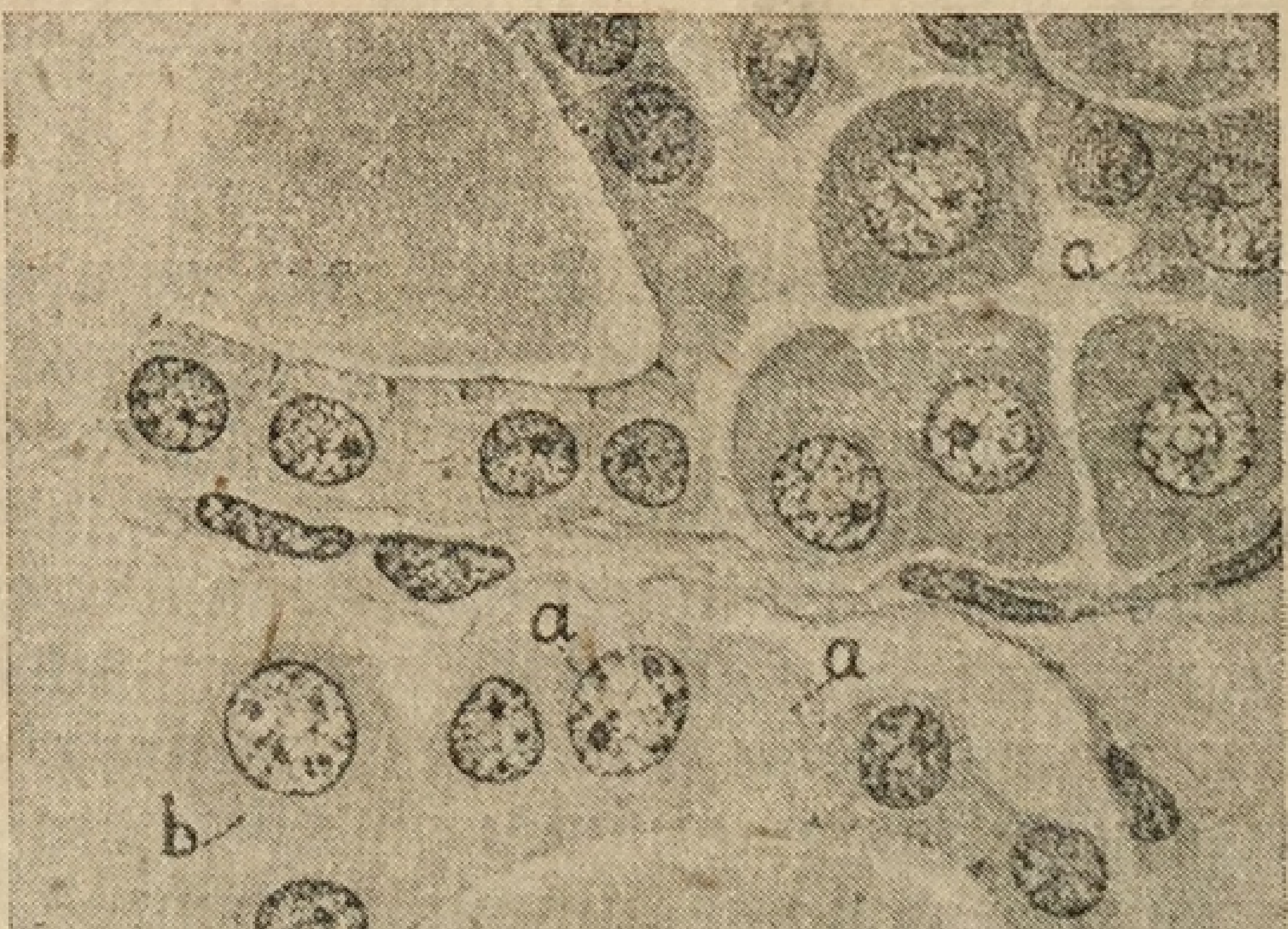


Рис. 11. Интерфолликулярные клетки между тремя фолликулами (по Нонидецу).

очень густую сеть, оплетая как бы корзинкой каждый фолликул (рис. 12). Стенки этих оплетающих капилляров очень тонки и вплотную прилегают к эпителию фолликулов, что облегчает продвижение веществ как в эпителий, так и из эпителия в сосуды (рис. 13). По поверхности железы капилляры вновь собираются в плексус, от которого отходят вены. Как показывают наблюдения, щитовидная железа интенсивно потребляет кислород. По подсчетам Наультона, Дулея и Куртиса потребление кислорода равняется 0,0927 см^3 на грамм веса в минуту.

Лимфатические сосуды тоже дают сеть широких сосудиков, оплетающих каждый отдельный фолликул; часто они наполнены коллоидом, окрашивающимся так же, как и коллоид фолликулов. Но так как в отходящих от железы лимфатических сосудах не удается (Карльсон) обнаружить присутствие типичного инкрета, можно считать, что этот интерфолликулярный коллоид лимфатической сети имеет иной химический состав, чем коллоид фолликулов.

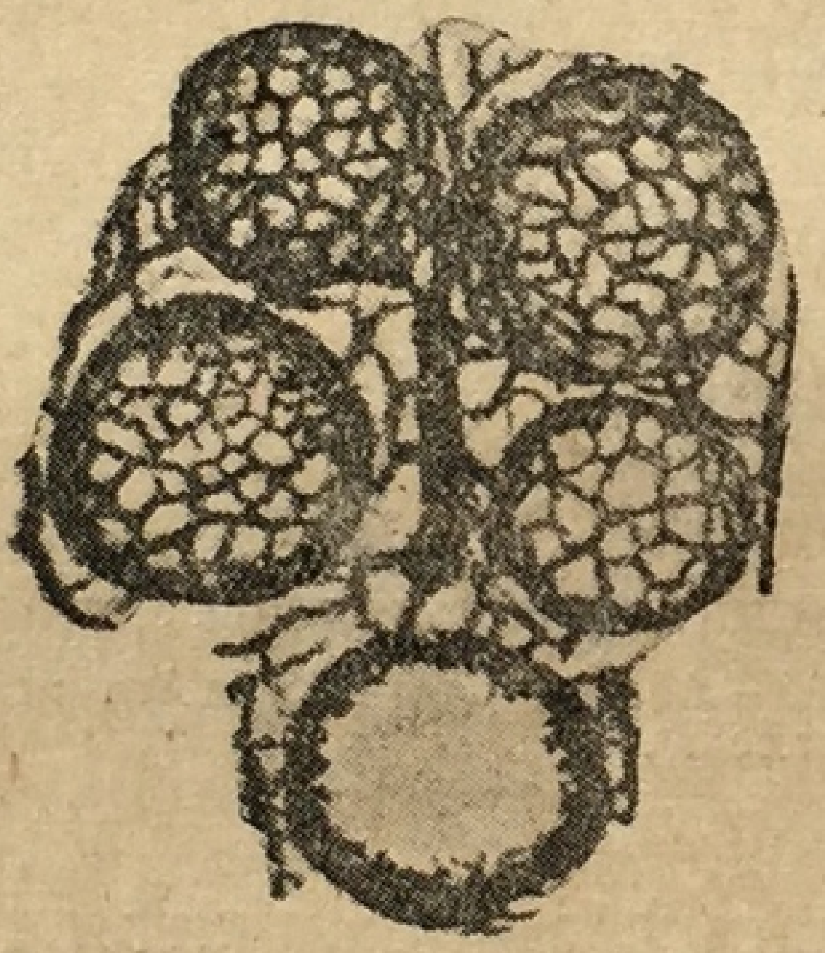


Рис. 12. Расположение капиллярной сети вокруг фолликулов щитовидной железы. Сосуды были предварительно наинъицированы краской. Фото (из Шарпей—Шефера).

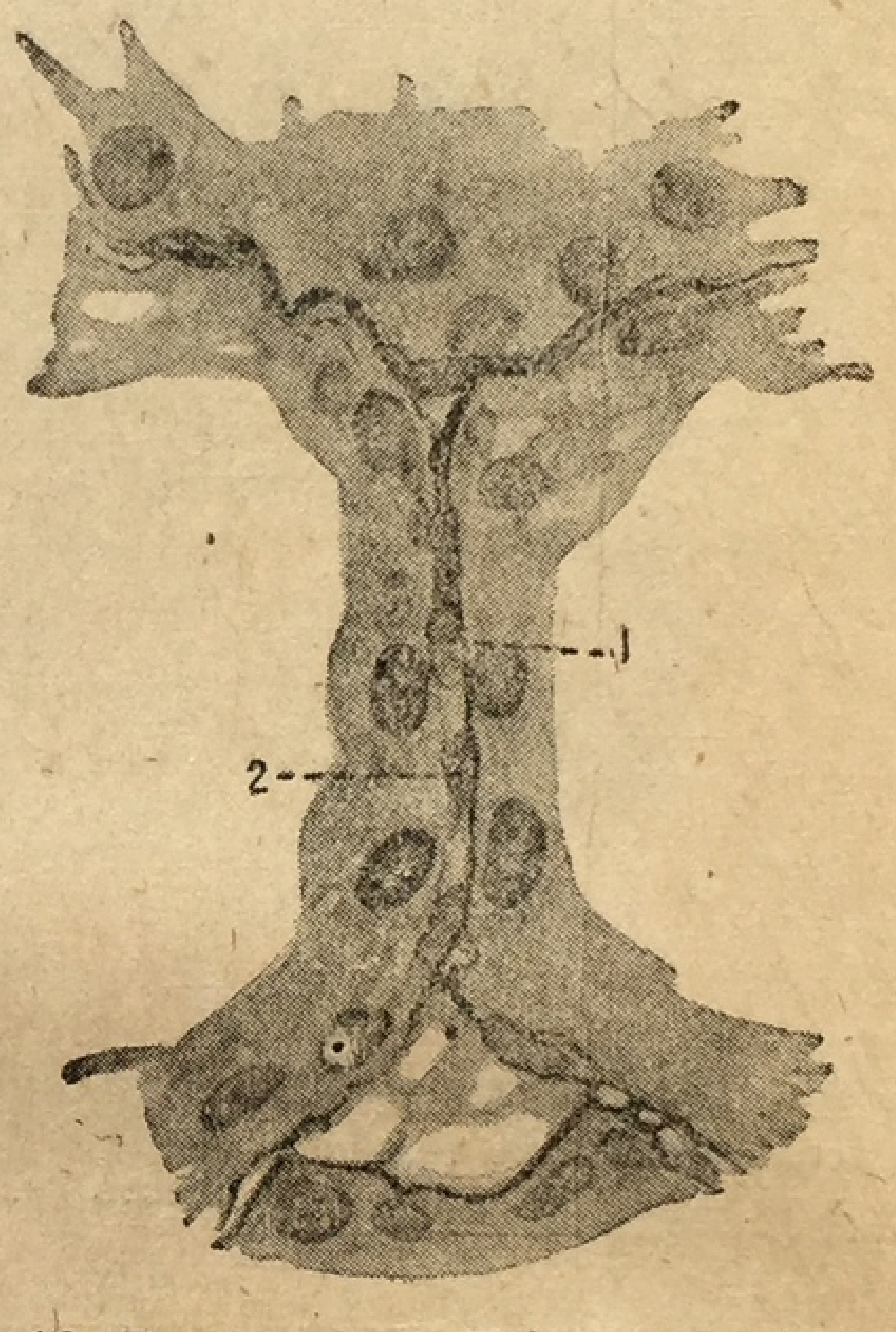


Рис. 13. Разрез через щитовидную железу собаки, демонстрирующий соотношение между эпителием фолликулов и интерфолликулярными капиллярами.

1—ядро эндотелиальной клетки; *2*—эритроцит. Ретикулярные волокна черные (по Корнеру).

В строме, следуя кровеносным сосудам, разветвляются подходящие к железе нервы. За последнее время некоторыми учеными описывается даже вхождение отдельных нервных веточек и их окончаний в эпителии фолликулов (Попов и др.). Однако эти данные нуждаются в дальнейшей проверке. Как общее положение принимается, что в щитовидной железе специальных секреторных нервных окончаний не имеется. Кроме нервных окончаний, описываются и скопления симпатических ганглиозных клеток. Эти внутрижелезистые ганглиозные клетки, повидимому, имеют какое-то значение для нормального процесса секреции, так как известно, что при гипертиреоидизме и при базедовой болезни симпатические ганглиозные клетки стромы дегенерируют (Вильсон). Однако не в каждой железе можно найти эти клетки и, как мы увидим в дальнейшем, процесс секреции может совершаться и без участия нервной системы. Поэтому значение этих ганглиозных клеток для нас остается пока неясным.

Следует упомянуть о нахождении (чаще всего рядом с интерфолликулярными клетками или вокруг них, главным образом в паренхиме, расположенной около паращитовидной железы) маленьких участков ткани зобной железы, представляющих, повидимому, ткань, образовавшуюся из четвертого зачатка этой железы (рис. 5, 7).

Коллоид

В полостях фолликулов в норме всегда накапливается и сохраняется коллоид. «Коллоид» щитовидной железы представляет гетерогенное коллоидное вещество, в состав которого входят различные белковые вещества, главным образом глобулины. При изучении в свежем состоянии коллоид имеет желтоватый оттенок и характеризуется довольно большой вязкостью. По определениям Граба его вязкость в 8—9 раз больше вязкости воды и в 6—7 раз больше вязкости нормальной сыворотки. Реакция коллоида слабо щелочная, pH=7,74. При изучении в проходящем свете коллоид щитовидной железы совершенно однороден. В щитовидной железе барана и, повидимому, во всех нормальных щитовидных железах других животных и человека приблизительно 37% сухого веса падает на эпителий, соединительную ткань и сосуды; 63% приходится на долю коллоида. Это соотношение остается одинаковым как в случае сухой, так и в случае свежей железы. В состав коллоида входит инкрет щитовидной железы. В недавнее время из коллоида выделено в чистом виде вещество, названное тироксином. Выделенный химически чистый тироксин при введении его животным вызывает все типичные явления, возникающие при введении сухой ткани железы или ее различных вытяжек. Поэтому имеются все основания считать тироксин главным инкретом щитовидной железы[1]. В состав инкрета входит иод, и поэтому по определению иода можно устанавливать и количество инкрета. Однако не надо забывать, что кроме тироксина в состав коллоида входит еще ряд иодсодержащих соединений (дииодтиразин, 3,5-иодтирамин и др.), кроме того, часть иода находится в свободном состоянии. Поэтому определять активность железы по общему количеству иода нельзя (Освальд, Ауербах и др.). При таких определениях получается, что весьма активный коллоид содержит меньше иода, чем коллоид, обладающий нормальной активностью. При определении активности необходимо пересчитывать содержание иода, падающего на тироксин и дииодтирозин, и только после такого пересчета, приведенного к объему железы, или сухому весу плюс вес воды можно правильно судить об активности коллоида. Приведенная таблица (Граб) демонстрирует это соотношение общего иода к иодтироксину.

Содержание иода и иодтироксина в коллоиде и эпителии щитовидной железы по Грабу

Объект	Вес железы (в г)	Количество коллоида (в %)	Концентрация иода в сухой железе (в %)		Абсолютное количество иода (в γ)		Иодтироксин в % к общему иоду		Абсолютное количество иода тироксина одной железы (в γ)	
			коллоид	эпителий	коллоид	эпителий	коллоид	эпителий	коллоид	эпителий
Баран I	2,9	67	0,245	—	1 030	—	28	—	290	—
» II	2,57	65	0,340	0,043	1 090	64	31	41	333	26,2
» III	2,74	75	0,334	0,051	1 545	64	34	30	525	19,2
Кошка	0,21	60	0,321	0,026	79	3,3	42	51	33,2	1,7
Коллоидный зоб собаки	22	72	0,035	0,012	1 345	256	35	15	470	38,2
Базедова струма человека	100	55	0,083	0,015	7 060	1 350	39	22	3 100	296

---

[1] Надо иметь в виду, что тироксин оказывает одинаковое действие с различными препаратами щитовидной железы только при введении его под кожу или внутривенозно, при введении же per os тироксин недеятелен.

Морфологические изменения в железе при секреции

Секретирующей частью железы является только эпителий фолликулов. Очень рано, когда железистый эпителий представлен только отдельными тяжами клеток, в них появляются зернышки секрета, окрашивающиеся так же, как и коллоид.

В дальнейшем коллоидные вещества выделяются из клеток и обособляются в виде капли, находящейся между двумя или несколькими клетками, начинающими окружать эту каплю. По мере увеличения капли количество клеток, окружающих каплю, увеличивается, частично делением, частично присоединением соседних клеток, а в результате образуется фолликул.

Во вполне зрелом состоянии эпителиальные клетки плоские, когда фолликул наполнен коллоидом, и цилиндрические, когда коллоида мало. Клетки фолликулов весьма типичны. В каждой клетке имеется по одному овальной формы ядру, располагающемуся ближе к базису клетки; ядро богато хроматином и имеет хорошо выраженное ядрышко. Гомогенная протоплазма содержит различные включения (рис. 10, 14):

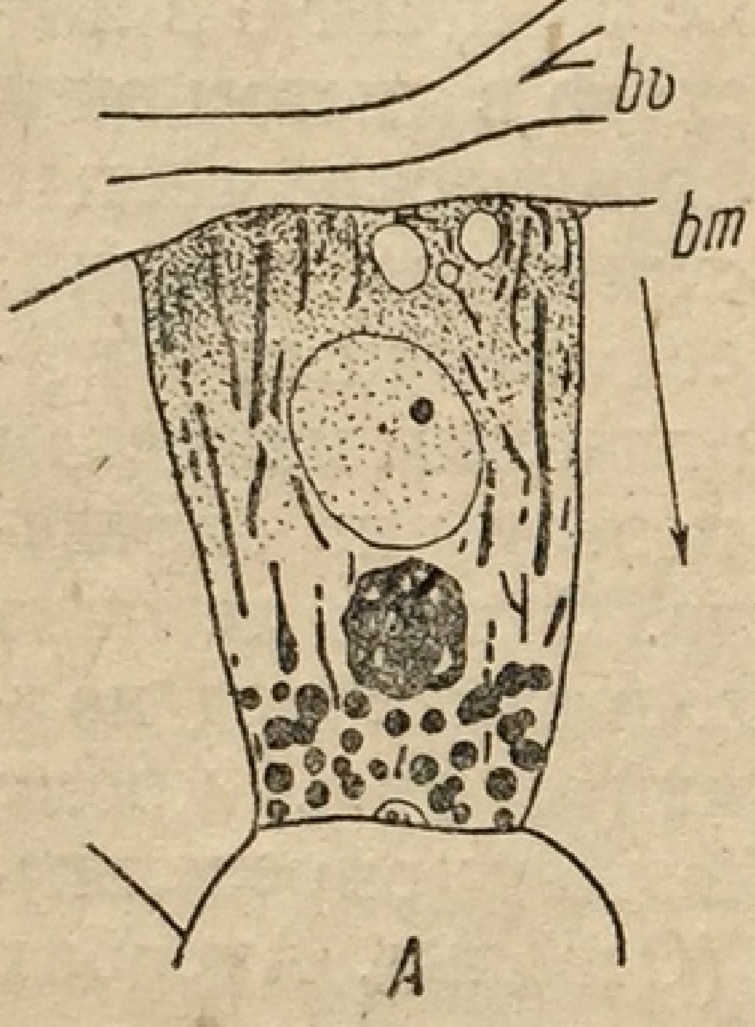


Рис. 14. Отдельная клетка щитовидной железы.

В протоплазме палочковидные хондриосомы, под ядром аппарат Гольджи, а в апикальной части видна между зернами секрета центросома с двумя центриолами.

1) митохондрии в виде коротких палочек, располагающихся в направлении главной оси клетки и скопляющихся главным образом в дистальной части клетки, т. е. по направлению к полости фолликула;

2) сетчатый аппарат Гольджи в виде образования неправильной формы, составленного из коротких палочек и перекладин и лежащего обычно над ядром в дистальной части клетки, но иногда и переходящего в базальную часть клетки;

3) капельки жира и гликогена; в незначительном количестве они присутствуют в железах молодых животных, но заметно увеличиваются в количестве в эпителии фолликулов стареющих людей;

4) иногда встречаются особые включения, напоминающие кристаллоиды интерстициальных клеток семенника, и, наконец,

5) капли секрета, окрашивающиеся так же, как коллоид, и накапливающиеся в клетке ближе к ее апикальной части.

В общей структуре эпителия весьма характерным является соединение клеток друг с другом; повидимому, клетки соединяются без образования так называемых мостиков, т. е. протоплазматических перемычек между клетками. Когда клетки железы имеют цилиндрическую форму, между ними можно без труда заметить границу, образованную каким-то склеивающим или цементирующим веществом; по поверхности их отчетливо выражены замыкающие пластинки, располагающиеся вровень с поверхностью эпителия. Если же клетки железы имеют плоскую форму вследствие растяжения фолликулов накопившимся коллоидом, клеточных границ не заметно. Из других цитологических особенностей следует упомянуть, что во всякой клетке у ее дистальной поверхности располагается центросома с двумя маленькими центральными тельцами (рис. 14).

Какие же изменения наблюдаются в клетках при накапливании коллоида и как он выделяется из клеток фолликула в располагающиеся вокруг них сосуды? Эти вопросы имеют решающее значение для понимания механизма секреции щитовидной железы, но, к сожалению, до сих пор мы не можем дать на них точного ответа. С одной стороны, накапливание коллоида внутри фолликулов, а с другой—отдача его (резорбция) в кровь, установленная с совершенной очевидностью, заставляют нас предполагать, что клетки должны работать одновременно в двух противоположных направлениях. Но так как в клетку никогда не всасываются те продукты, которые ею выделились, то мы должны также предположить, что накопленный в фолликуле коллоид, являющийся специфическим секретом клеток щитовидной железы, раньше чем поступить в кровь, должен претерпеть какие-то изменения. И действительно, всегда можно видеть, что коллоид около клеток вакуолизован и эта вакуолизация тем больше, чем интенсивнее протекает процесс резорбции. Дальнейший путь коллоида в клетке морфологически проследить не представляется возможным.

Не находя картин прямого всасывания коллоида, некоторые авторы, изучавшие процесс секреции в щитовидной железе, вообще считали, что резорбция коллоида идет не через протоплазму клеток, а по межклеточным пространствам (Гиршлерова). Уленгут показал, что накапливание межклеточного «интерцеллюлярного» коллоида вполне возможно, но случается только при очень сильном возбуждении; в норме же отток коллоида через межклеточные ходы не происходит. Были попытки связать всю секреторную деятельность эпителия фолликулов и с сетчатым аппаратом Гольджи (Каудри), причем предполагалось, что в тех случаях, когда аппарат этот находится в дистальной части клетки, от него происходит выделение коллоида внутрь фолликула, а когда аппарат находится у базиса, начинается выделение коллоида внутрь. Однако и эти наблюдения не объясняют механизма секреции, так как никто из исследователей не смог доказать накопления коллоида в гольджевских зонах. Таким образом, мы не в состоянии решить вопрос о механизме выделения коллоида из клетки в строму и в сосуды. Вероятнее всего коллоид проходит клетку в таком состоянии, в котором не может быть уловлен нашими гистологическими методами.

На основании морфологического анализа мы можем, как нам кажется, сделать только одно заключение: как коллоид, так и инкрет вырабатываются в протоплазме клеток, а затем уже выделяются из клетки в полость фолликула. Доказательством могут служить наблюдения над интрацеллюлярным образованием капель коллоида в эмбриональных стадиях развития железы и исследования Граба. Определяя содержание иода, как в чистом коллоиде, полученном из щитовидной железы, так и в ткани щитовидной железы, из которой весь коллоид был экстрагирован, Граб показал, что иод находится как в коллоиде, так и в эпителии фолликулов, причем коллоид, повидимому, содержит в 20 раз больше активных иодсодержащих соединений, чем вся остальная часть щитовидной железы. Такое соотношение с несомненностью говорит о том, что функцией коллоида как раз и является накапливание инкрета, вырабатываемого клетками.

Что касается окрашиваемости коллоида, на которую тоже не раз обращалось внимание, то мы здесь ограничимся упоминанием только главных красочных свойств, так как они не имеют существенного значения для суждения о его состоянии.

Коллоид окрашивается как кислыми (эозин, анилиновая синь), так и основными красками (кармин, сафранин, фуксин и др.); хорошо окрашивается он и красками лакового типа (гематоксилин). При применении сложных окрасок, например смеси Маллори, коллоид окрашивается различно: более плотные участки окрашиваются фуксином и оранжем в яркооранжево-красный цвет, менее плотные—анилиновой синью окрашиваются в голубой. Однако на основании различной окрашиваемости коллоида делать какие-либо заключения о его активности, как мы думаем, нельзя, так как окрашиваемость зависит, главным образом, от физических свойств окрашивающегося вещества и в очень малой степени от его химического состава. Очень часто щитовидная железа с плотным и ярко окрашенным коллоидом содержит меньше иода, чем щитовидная железа с коллоидом более жидким, окрашивающимся неинтенсивно. Но в то же время надо иметь всегда в виду, что резорбирующийся коллоид никогда не бывает плотен и всегда окрашивается кислыми красками.

Изучая щитовидную железу животных и человека, мы всегда можем обнаружить в некоторых фолликулах одиночные клетки, погруженные в коллоид. Чаще всего клетки эти округлы или полигональны, имеют типичное эпителиальное ядро. Эти интрафолликулярные клетки происходят в результате расхождений и отрыва эпителиальных клеток фолликула или, как принято говорить, вследствие десквамации эпителия. У человека таких десквамированных клеток встречается очень мало. Если их много и они попадаются во многих фолликулах, то мы имеем дело с проявлением какого-то патологического состояния. У некоторых животных—кроликов, собак, свиней—это явление наблюдается постоянно и, как мы увидим в дальнейшем, имеет некоторое отношение к циклическим процессам всего организма. Десквамированных клеток у указанных животных бывает очень много и потому некоторые ученые (Флорентен, Гофман) высказывали предположения, что эти клетки являются продуктом, в результате превращения которого образуется коллоид. Однако образование и накопление коллоида после его выделения при сильном возбуждении в корне противоречит этой гипотезе, так как при возбуждении десквамации обычно не наблюдается. Кроме эпителиальных клеток в патологических случаях в коллоиде можно встретить лимфоциты, а также и эритроциты.

Морфологические изменения железы при повышенной и пониженной ее функции. При изучении заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся ее разрастанием (гиперплазией) и образованием так называемых струм, было обращено внимание и на их микроструктуру. Оказалось, что коллоидные струмы (эндемический зоб) всегда состоят из больших растянутых вследствие накопления коллоида фолликулов, в то время как струмы экзофтальмического зоба (базедова болезнь) имеют иное строение: фолликулы их малы, коллоид разжижен и его мало, эпителиальные клетки, образующие стенки фолликулов, обычно высоки и приближаются к цилиндрической форме. Наряду с заметным уменьшением размеров фолликулов проявляется тенденция к слиянию их друг с другом, образованию фолликулов неправильных форм и появлению папилломатозных разрастаний эпителия.

При сравнении описанных гистоструктур сразу же бросается в глаза резкая противоположность микроскопического строения.

Впервые в 1896 г. Мебиус, изучая морфологию гиперплазированных желез или струм и сопоставляя ее с клинической картиной болезни, высказал предположение, что при базедовых струмах мы имеем дело по существу с гипертиреозом. Другими словами, железа находится в сильном возбуждении и, продуцируя коллоид, выбрасывает в кровь большое его количество. Отсюда напрашивается мысль, что в случае коллоидного эндемического зоба вырабатывающийся в железе коллоид накапливается в фолликулах, но не поступает в кровь. Железа, таким образом, находится в состоянии пониженной деятельности, или гипофункции.

Дальнейшими опытами было показано, что при кормлении животного веществом щитовидной железы или при введении животным внутрь вытяжек из щитовидной железы последняя приходит в состояние, когда коллоид начинает накапливаться в фолликулах и они делаются гораздо больше, чем в норме. Эти опыты показали также, что увеличенное содержание веществ щитовидной железы в тканях и крови животных ведет к подавлению собственной функции железы, приводя ее в состояние покоя. Однако эти опыты не внесли ясности в понимание механизма возбуждения. И только сравнительно недавно после того, как было показано, что щитовидная железа находится под контролем веществ, выделяемых передней долей гипофиза, процесс возбуждения сделался более понятным. Было установлено, что при метаморфозе амфибий начала, выделяемые щитовидной железой, имеют решающее значение, так как экстирпация щитовидной железы на ранних стадиях, т. е. до начала метаморфоза, не приводит животных к нормальному метаморфозу.

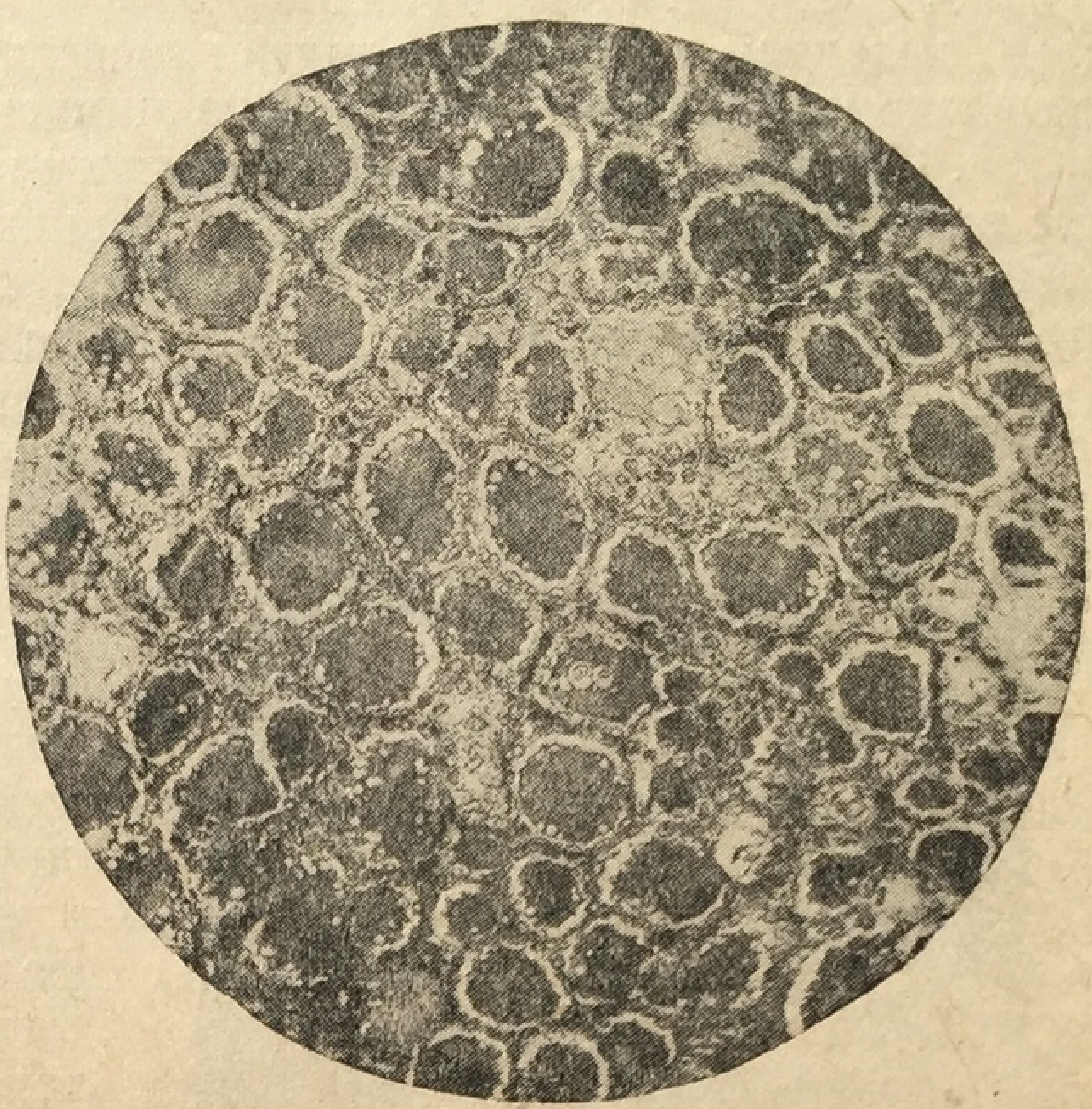


Рис. 15. Нормальная железа морской свинки: плоский эпителий, слабо вакуолизованный коллоид. Микрофото.

Одновременно (Хогбен, Аллен и др.) было обнаружено, что при наличии щитовидной железы, но с удаленным гипофизом амфибии тоже не претерпевают метаморфоза; если же гипофизектомированным животным имплантировать кусочек гипофиза, то метаморфоз тотчас же начинается. Один гипофиз без наличия щитовидной железы такого действия не оказывает. Следовательно, гипофиз выделяет вещества, стимулирующие деятельность щитовидной железы, вызывая повышение ее функций. Если это так, то, вводя вытяжки из гипофиза нормальным лабораторным животным, можно ожидать некоторого эффекта в деятельности щитовидной железы. Это и было проделано Ароном, Лебом и др. Оказалось, что после введения вытяжек из передней доли гипофиза гистоструктура щитовидной железы резко меняется по сравнению с контрольными животными, находящимися в тех же условиях. Коллоид вакуолизуется и исчезает, вследствие чего клетки фолликулов из растянутых делаются цилиндрическими. Одновременно физиологами было показано, что у опытных животных, получав-

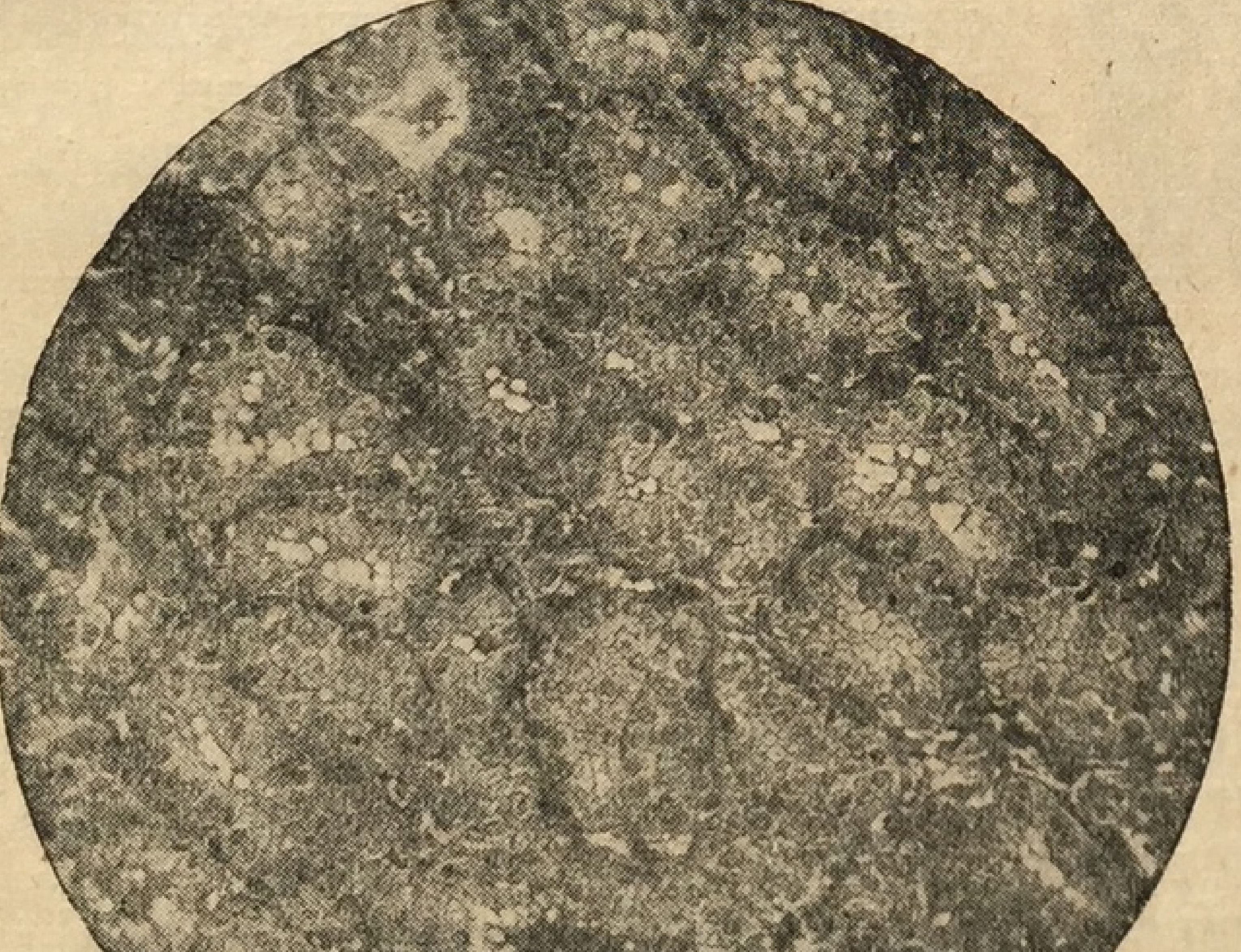


Рис. 16. Железа, возбужденная тиреотропным гормоном. Вакуолизованный коллоид, высокий эпителий с отчетливыми клеточными границами. Микрофото.

ших инъекции, проявляются все типичные симптомы гипертиреоза, что особенно заметно сказывается на повышении основного обмена. Следовательно, возбуждение щитовидной железы есть результат воздействия начала, выделяемого передней долей гипофиза. Это начало в настоящее время выделено из передней доли гипофиза и носит название «тиреотропного гормона». При введении небольших доз этого гормона уже на третьи сутки после двух трехкратных инъекций щитовидная железа приходит в сильное возбуждение (Леб, Эйтель, Кучинский, Алешин). Морфологически при этом происходят следующие характерные изменения в железе: 1) разжижение коллоида, сопровождаемое его вакуолизацией и частичной потерей окрашиваемости на препаратах; 2) сжатие фолликулов вследствие усиленного оттока коллоида и как следствие этого—увеличение эпителия (эпителий из плоского кубического делается цилиндрическим); 3) появление резких клеточных границ между клетками фолликулов и, наконец, 4) вспышка митотической деятельности эпителия (рис. 15, 16, 17).

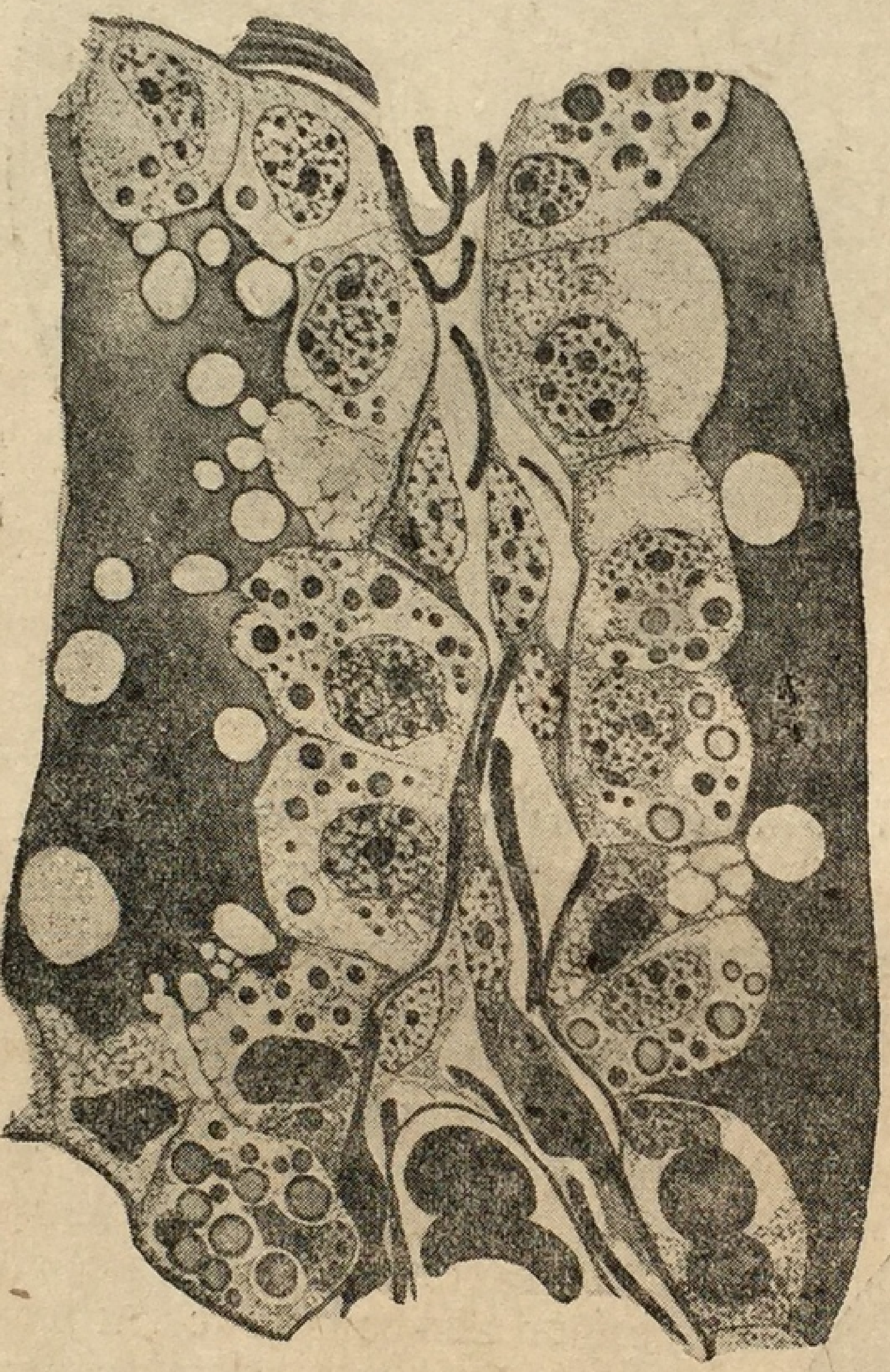


Рис. 17. Характерный вид клеток возбужденной щитовидной железы кролика при большом увеличении. Окраска Азаном по Гейденгайну (по Алешину).

В результате железа принимает «базедофицированный вид», или, как теперь обычно говорят, приходит в состояние гиперфункции.

Одновременно изучение микроскопических структур щитовидной железы при гипертиреодизации животных (введением органопрепаратов щитовидной железы или тироксина) позволяет наметить признаки пониженной деятельности, или признаки гипофункции железы. Эти функции таковы: 1) плотный, хорошо окрашивающийся, очень мало (только в непосредственной близости к поверхности клеток) вакуолизированный коллоид; 2) увеличение количества коллоида, вследствие чего увеличивается размер фолликулов; 3) уплощение эпителия и потеря границ между клетками и почти полная приостановка митотической деятельности (рис. 18 *А*).

Таковы признаки гипер- и гипофункционального состояния железы.

Повышение основного обмена в состоянии гиперфункции и понижения в состоянии гипофункции (только не при гипертиреоидизации животных), а также ряд других типичных симптомов показывают, что мы действительно имеем дело в одном случае с повышенным, а в другом с пониженным выведением коллоида из железы. Однако надо иметь в виду, что возбуждение, полученное под влиянием тиреотропного гормона, длится недолго, железа быстро приходит в норму, хотя и продолжается введение тиреотропного гормона. Это явление может зависеть от различных причин. В периферической крови могут накапливаться задерживающие возбуждение железы вещества, или же выделенное количество инкрета щитовидной железы действует на гипофиз, подавляя выработку в нем тиреотропных начал, или, наконец, перенасыщение периферии тела иодом, содержащимся в секрете, действует на гипофиз, возбуждая в нем появление контргормона, в свою очередь действующего на щитовидную железу успокаивающе (Магистрис). Пока все это является только предположениями, рабочими гипотезами; для окончательного решения этого кардинального вопроса о регуляции возбуждения щитовидной железы нужны дальнейшие исследования.

Значение нервной системы в возбуждении щитовидной железы. Как мы видели выше, щитовидная железа иннервируется симпатической и парасимпатической нервной системой. Естественно, возникает вопрос, насколько нервная связь необходима для возбуждения секреторной деятельности железы. Этот вопрос привлекал к себе внимание многих исследователей, но до сих пор еще не выяснен. Уже сравнительно давно известно (Уильсон, Кебен), что при экзофтальмическом зобе в цервикальном ганглии можно обнаружить довольно резкие нарушения. Кебеном была даже высказана гипотеза, что вообще базедова болезнь есть результат поражения симпатической иннервации. Гипотеза эта была подтверждена клинически и экспериментально. Так, при удалении у базедовиков верхнего шейного узла (Клозе, Рейнгард) удавалось получать весьма хорошие результаты и почти полное исчезновение типичных симптомов (по Клозе из 244 оперированных им больных в 29% получено полное выздоровление, а в 32% значительное улучшение). Одновременно Рейнгард доказал, что при раздражении симпатического нерва всегда получается увеличение щитовидной железы, а при его удалении—уменьшение.

Когда было установлено, что состояние возбуждения щитовидной железы контролируется инкретами передней доли, естественно было ожидать новых экспериментальных попыток для решения вопроса об участии нервной системы в эффекте возбуждения. Для этой цели щитовидная железа животных частично или полностью денервировалась, после чего давались достаточные дозы тиреотропного гормона или же просто эмульсии из гипофиза. Оказалось, что как при полной денервации, так и при частичной (снимался верхний шейный ганглий) наступает тиреотропный эффект возбуждения, не только непосредственно после операции, но и спустя продолжительное время (Пипер, Крайер, Румянцев и Фельдман). Однако при полной денервации (Пипер) необходима в 4—5 раз большая доза, чем при частичной, при которой все же возбуждение меньше, чем в норме. Следовательно, хотя влияние нервной системы и отмечается, но в основном щитовидная железа отвечает на тиреотропные начала без прямого участия в этом процессе нервного возбуждения. Опыты, произведенные с переживающими и пересаженными железами, подтверждают это предположение.

Так, Эйтель с сотрудниками, Лезер и др., помещая вырезанную железу в сыворотку, куда добавлялся тиреотропный гормон, получали типичную картину гиперфункции. При посадке железы под кожу при одновременной даче тиреотропного гормона можно тоже получить, хотя и не резко выраженный, но все же ясно обнаруживаемый морфогенетический эффект гиперфункции (Эйтель, Румянцев и Фельдман). Таким образом, сейчас можно утверждать, что лишенная нервной связи щитовидная железа отвечает на тиреотропный гормон типичной реакцией; другими словами, тиреотропный гормон действует непосредственно на секреторную функцию эпителия фолликулов. Описанные опыты несомненно умаляют значение неврогенной теории гипертиреозов, в частности в отношении базедовой болезни, заставляя предположить, что решающим моментом в этиологии этого заболевания надо считать нарушение нормальной взаимосвязи между передней долей гипофиза и щитовидной железой. Имеем ли мы в этом явлении повышение тиреотропной функции или же уменьшение отдачи в кровь открытых за последнее время (Магистрис) веществ, тормозящих возбуждение щитовидной железы, покажут дальнейшие опыты.

Надо, однако, отметить, что тахикардия, экзофтальм, тремор и другие симптомы со стороны сосудисто-двигательной системы указывают с несомненностью и на участие нервной системы в синдроме экзофтальмического зоба. Являются ли они следствием гипертиреоидного состояния или же возникают как самостоятельные явления в результате общего расстройства обмена, остается до сих пор не решенным, и ни одна из предложенных теорий пока не дает удовлетворительного объяснения.

Влияние иода. Давно известно, что иод оказывает большое влияние на состояние щитовидной железы. Так, при кормлении иодом или при его введении внутрь головастикам амфибий удается ускорить их метаморфоз (Кан, Свингли, Бляхер и др.), т. е. активировать их щитовидную железу. Вводя же большие дозы иода млекопитающим, можно привести их в состояние, совершенно подобное тому, которое наблюдается при гипертиреозах. Основной обмен повышается, а железа приходит в состояние возбуждения и даже может гиперплазироваться. Эпителий железы увеличивается, коллоид резорбируется, начинается митотическая деятельность клеток. При длительном воздействии иода наблюдаются еще более резкие изменения, выражающиеся в разрыве фолликулов и их слияний с образованием папилломатозных разрастаний (Леб и сотр.). Дача маленьких доз иода имеет обратный эффект, что особенно сказывается при длительном введении его,—железа приходит в состояние гипофункции, коллоид начинает накапливаться и растягивает фолликул, отчего стенки их делаются тонкими. Таким образом, можно определенно утверждать, что большие дозы иода возбуждают, а маленькие успокаивают щитовидную железу. Что это действительно так, показывают наблюдения и над больными базедовой болезнью, состояние которых значительно улучшается при лечении их малыми дозами иода (Нейсер, Плуммер).

Но сейчас же возникает вопрос: какова природа этого действия? Влияет ли иод непосредственно на ткань железы или же иод влияет на переднюю долю гипофиза, подавляя или усиливая выработку тиреотропных начал? Имплантируя нормальным животным (морским свинкам) гипофиз, взятый от крыс[1], предварительно обработанных различными дозами иодистого калия или иодистого натрия, можно было без труда обнаружить типичную картину очень сильного возбуждения от гипофизов крыс, получавших большие дозы (50 мг иодистого натрия в течение 7 дней) (Кушинский) и почти нормальную реакцию возбуждения от гипофизов крыс, получавших меньше 2 мг иодистого калия в течение 13 дней (Эйтель).

Интересно отметить, что активизацию гипофиза можно получить и у тиреоидектомированных животных. Отсюда ясно, что возбуждение щитовидной железы неорганическим иодом есть следствие торможения или усиления тиреотропной деятельности передней доли гипофиза.

Однако, как указывает Кушинский, активизация железы иодом носит несколько иной характер, чем активизация тиреотропным гормоном. Иод задерживает уже начавшуюся резорбцию коллоида, возбужденную введением тиреотропного гормона; далее, иод, вероятно, непосредственно действует на эпителий, вызывая его пролиферацию, в результате чего получается картина активированной железы, хотя основной обмен остается нормальным. Эти факты заставляют признать, что процесс активизации эпителия и накопления коллоида иного порядка, чем резорбция коллоида. Резорбция коллоида, вероятно, контролируется тиреотропным гормоном.

---

[1] Гипофиз этих животных обладает весьма сильным тиреотропным действием. Достаточно морской свинке имплантировать только один гипофиз, чтобы получить возбуждение щитовидной железы.

Если это так, то становится понятным, почему иод в малых дозах действует успокаивающе на железу базедовика, не меняя в то же время резко ее микроскопического строения. Основываясь на этих опытах Кушинского и Эйтеля, мы можем принять, что иод действует не прямо на щитовидную железу, а через гипофиз. Маленькие дозы иода успокаивают гипофиз—тиреотропного вещества выделяется меньше, а в результате происходит замедление резорбции коллоида. Что касается других иодсодержащих соединений, например 3,5-дииодтиранина, то их действие подобно действию неорганического иода, но только получающийся эффект много слабее. Эйтель объясняет ослабление эффекта трудностью отщепления иода от органического компонента.

Влияние обмена и других факторов. Если инкрет щитовидной железы имеет решающее значение в процессе обмена веществ, то и обратно— всякое нарушение обмена веществ должно так или иначе сказываться на состоянии железы. Эксперименты, проведенные на животных, показывают, что изменения обмена влекут за собой функциональные изменения щитовидной железы, а следовательно, отражаются и на ее гистоструктуре. Так, при содержании лабораторных животных на смешанной диете, состоящей из хлеба и молока, щитовидная железа приходит в состояние гиперфункции (Уатсон); если же при усиленной белково-жировой диете коллоид начинает накапливаться в фолликулах, железа приходит в состояние гипофункции (Мелланби). Однако эта находка не может быть обобщена, так как мы слишком мало знаем, какие компоненты пищи играют при этом решающую роль. Несомненно, при нарушении обмена в целом (основного и межуточного) должны иметь место изменения в общей структуре органов, а следовательно, и их функции, но мы не должны забывать, что такие же изменения могут вызываться и специфическими веществами. Так, Рейд-Хент нашел, что при содержании мышей на одном овсе их железа приходит в состояние гиперфункции, а недавно Мак Каррисон с учениками в ряде опытов показал, что при скармливании кроликам молодой капусты, в листьях которой содержится антоциан, имеющий в своем составе метилцианид, функция щитовидной железы понижается настолько, что в результате получается струмозное разрастание, похожее на зоб. Такое же накапливание коллоида (гипофункция) получается и в том случае, если пища животных содержит большое количество солей натрия и калия, в то время как пища богатая кальцием, повидимому, повышает функцию (Койима, Николаев и др.).

Не меньшее влияние, чем соли, на состояние железы оказывает и витаминный состав пищи. При авитаминозе-А щитовидная железа гипертрофируется за счет накопления коллоида. Фолликулы делаются растянутыми, эпителий значительно уплощается и вся картина напоминает состояние гипофункции (Мицкевич). Наоборот, при его избытке в пище у молодых животных наблюдается некоторое возбуждение (рис. 18).

Еще одна интересная зависимость функционального состояния щитовидной железы от витаминного состава пищи показана в работах Бенхольда-Томсена и Вельмана. В свое время многими авторами отмечалось, что в зависимости от времени года щитовидная железа животных обнаруживает различные изменения, хорошо выражающиеся и в морфологической картине строения, причем весной железа как будто приходит в состояние большего покоя. Возникает вопрос, не является ли причиной покоя действие ультрафиолетовых лучей, которыми богат весенний свет. Проверка этого предположения показала, что действительно, если животных держать в темном помещении, щитовидная железа приходит в состояние гиперфункции, в то время как при облучении животных горным солнцем их железа успокаивается и приходит в состояние гипофункции. Свет сам по себе на состояние железы действовать не может. Он действует на кожу, вызывая в ней появление витамина D, образующегося из эргостерина. Поэтому возникло предположение, не действует ли на состояние железы и витамин D, подобно тому как это действие обнаружено для витамина А. Поставленные опыты с добавкой к пище крыс вигантоля (препарата, получаемого путем облучения эргостерина) показали, что и вигантоль, содержащий витамин D, приводит железу в состояние гипофункции, вернее, в состояние, при котором происходит накапливание коллоида без разрастания и увеличения числа самих фолликулов. При полном отсутствии в пище витамина D щитовидная железа возбуждается, т. е. происходит не только выделение коллоида, но начинает пролиферировать и эпителий.

Недостаточность пищи также оказывает влияние на состояние щитовидной железы, а именно при истощении—функции ее значительно понижаются[1].

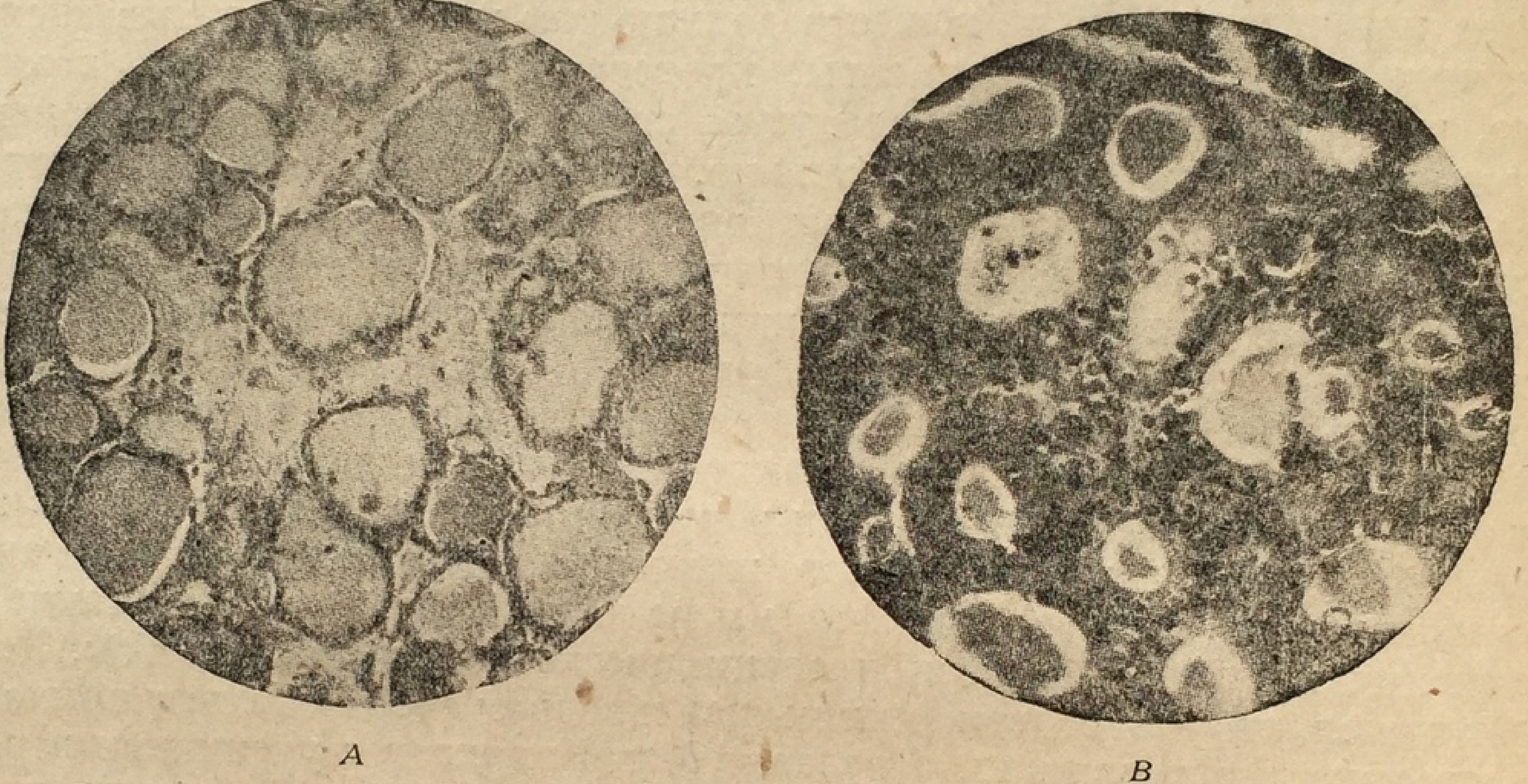


Рис. 18. Влияние витамина А на состояние щитовидной железы мыши. *А*—состояние желез (пониженная функция) при недостатке витамина А в пище; *В*—возбуждение щитовидной железы при усиленном введении в пищу витамина А (по Мицкевичу).

Миллс первый указал, что и температурные условия, в которых содержится животное, имеют существенное значение для состояния щитовидной железы. Это и понятно, так как при низкой температуре обмен в общем повышается, а при высокой понижается. Опыты на самых различных животных подтвердили данные Миллса. Оказалось, что при содержании животных в тепле (при окружающей температуре, превосходящей на 7—10° нормальную) железа приходит в состояние гипофункции, длительное охлаждение вызывает как правило гиперфункцию (Кремер и др.).

Регенерация и трансплантация щитовидной железы

При возбуждении в эпителии щитовидной железы может вспыхнуть митотическая деятельность, следовательно, клетки щитовидной железы сохраняют свою камбиальность, как, например, клетки слизистой кишечника. Эта способность к размножению и обусловливает явления гиперплазии и регенерации железы. Под явлением гиперплазии мы понимаем некомпенсаторное увеличение числа фолликулов, в одних случаях гипофункционального характера, в других—соединенное с сильным возбуждением секреторной деятельности.

---

[1] Некоторые авторы голодный отек считают возможным рассматривать как недостаточность щитовидной железы, подобную микседеме.

Регенерация есть прежде всего компенсаторный рост. Опыты на животных, а также отдельные клинические наблюдения показывают, что при удалении одной трети железы последняя может регенерировать до нормы. У мелких лабораторных животных восстановление железы до нормы наблюдается и при удалении трех четвертей ее, а иногда и еще большей части[1].

Гистологическая картина регенерации весьма характерна. По краю зоны повреждения происходит сильное возбуждение фолликулов, кончающееся десквамацией, ведущей к образованию из фолликулов эпителиальных скоплений в виде пластов и тяжей. В регенерационной фазе из этих пластов начинают образовываться фолликулы, причем рост и диференцировка их идут, главным образом, от периферических участков, образовавшихся после распада фолликулов ткани.

Трансплантируя железу в подкожную клетчатку, иногда можно получить довольно длительное ее сохранение в месте пересадки, но обычно спустя один-два месяца пересаженная железа рассасывается. Быстрота рассасывания, как нам кажется, зависит от ряда причин и прежде всего от скорости образования фиброзной капсулы. Чем быстрее образуется фиброзная капсула, тем длительнее сохраняется трансплантат. Трансплантат, как показывает гистологическое его изучение (Эйтель, Румянцев и др.), испытывает ряд характерных изменений. Центр трансплантата быстро— на второй, третий день—дегенерирует, здоровыми остаются только поверхностные фолликулы, часть которых разрушается, образуя эпителиальные полоски и скопления. К концу второй недели из этих эпителиальных скоплений, если к тому времени образовалась капсула и железа васкуляризовалась капиллярами, образуются заново фолликулы, в которых появляется коллоид. Но и образование капсулы не предохраняет от инфильтрации перестроившейся железы лимфоцитами, и такая железа в конце концов рассасывается.

Если же капсулы не образовалось, то железа сильно инфильтрируется лейкоцитами и лимфоцитами и быстро рассасывается. Практического значения для компенсации тиреоидной недостаточности метод пересадок железы пока не имеет.

ОКОЛОЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ (GLANDULAE PARATHYREOIDEAE)

Анатомия

Околощитовидная железа представляет очень маленький орган, обычно состоящий из четырех самостоятельных частей или телец. Каждое тельце в среднем достигает 6—7 мм длины, 3—4 мм ширины и 1,5—2 мм толщины. Вес всех четырех телец вместе не превышает 0,13—0,25 г. Форма телец весьма изменчива, и поэтому у различных авторов мы находим различные описания их. У человека число обособленных телец редко бывает больше четырех, если же находят их больше, то тогда эти тельца называют добавочными паращитовидными железами. Тельца околощитовидных желез располагаются с дорзальной стороны щитовидной железы, вплотную прилегая к ее капсуле (рис. 2, 19). Обычно тельца подразделяют на нижнюю и верхнюю пару.

---

[1] Между прочим, опытами с удалением пытались решить вопрос о минимальном необходимом объеме железы для нормы. Однако опыты не дали точных результатов, так как мельчайшие кусочки, остающиеся после удаления железы нацело, уже достаточны для поддержания нормального обмена на прежней высоте.

Положение верхней пары более постоянно, чем нижней; она располагается ближе к краю железы, приблизительно на границе между верхней третью и остальной ее частью. Нижняя пара находится в каудальной части долей щитовидной железы, располагаясь на боковых поверхностях щитовидной железы; она обычно прилегает к нижней тиреоидной вене и стенке глоточной трубки. Иногда она смещается вниз к грудине и даже погружается в зобную железу.

Ткань околощитовидных желез очень хорошо снабжается кровью; можно без преувеличения сказать, что паращитовидные железы представляют наиболее васкуляризованный орган позвоночных. Каждая железа получает специальную веточку от a. thyreoidea inferior, которая, проникая в покрывающую железу капсулу, сильно разветвляется; большое количество ветвей располагается в соединительнотканной строме желез. Из капилляров кровь собирается в венозное сплетение, развивающееся на поверхности капсулы, которое и соединяется с венами щитовидной железы.

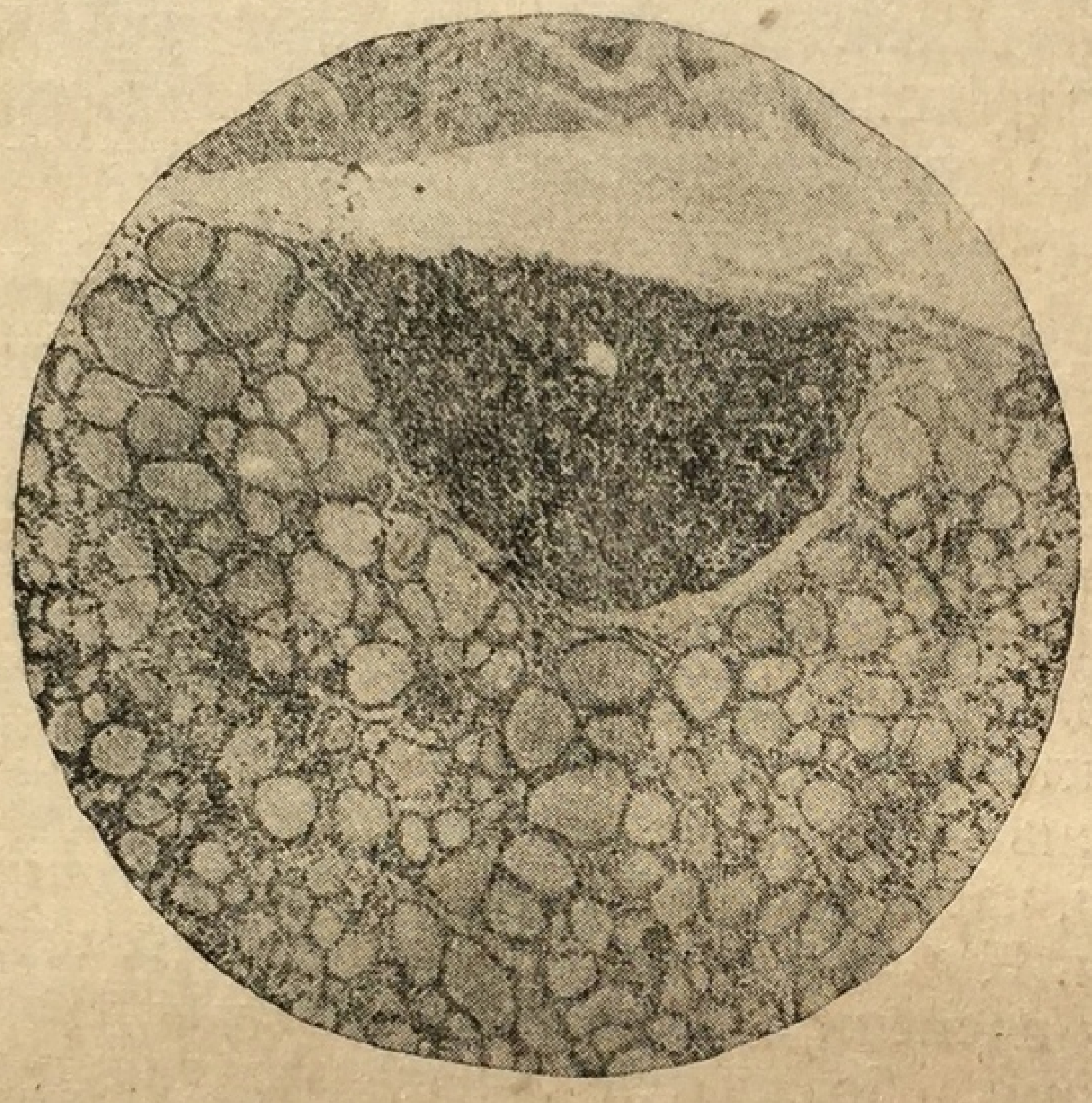


Рис. 19. Разрез через боковую долю щитовидной железы с прилегающей к ней околощитовидной железой при небольшом увеличении. На фото заметен трабекулярный тип строения околощитовидных желез. Микрофото (по Шариею—Шеферу).

Система лимфатических сосудов исследована недостаточно подробно; как правило принимается, что лимфатическая система околощитовидных желез находится в очень тесном соединении с лимфатической системой щитовидной железы; лимфа обеих желез, повидимому, смешивается.

Точных данных об иннервации околощитовидных желез мы не имеем. Вероятнее всего по кровеносным сосудам в железу входят волокна от симпатического периваскулярного сплетения щитовидной железы. Отсутствуют сведения и о способе разветвления входящих в железы нервных веточек. Возможно, что некоторые из них являются вазомоторными окончаниями.

Развитие

Околощитовидные железы закладываются в виде утолщений энтодермы третьего и четвертого жаберных карманов (рис. 5, 7). Верхняя пара берет начало от четвертого кармана и потому называется паращитовидной железой IV; нижняя—от третьего и называется паращитовидной железой III. В течение развития при редукции жаберных карманов зачатки околощитовидных желез начинают смещаться и в конце концов третья оказывается лежащей ниже четвертой.

За исключением рыб околощитовидные железы развиваются у всех позвоночных; но у лягушек они в виде двух пар эпителиальных телец лежат обычно в перикардиальной полости в направлении к хвосту от вентрального остатка жабер, примыкая к v. jugularis externa. У некоторых животных (кошка, собака, овца, грызуны и обезьяны) паращитовидная железа IV входит под капсулу щитовидной железы и лежит в ее паренхиме, отделяясь тонкой прослойкой соединительной ткани. Околощитовидная железа III обычно удалена от щитовидной железы и прилегает или к a. carotis (кролики), или же лежит у места разделения carotis communis на ветви, почти входя в верхний отросток зобной железы. Известно также, что у свиней, крыс и мышей околощитовидная железа IV не развивается совсем, так что эти животные имеют всего одну пару паращитовидных желез.

Кроме того, у многих животных развиваются добавочные околощитовидные железы, то лежащие поблизости от основных желез в паренхиме щитовидной железы, то в виде клеточных скоплений обнаруживаемые в составе зобной железы. Как расположение III и IV околощитовидных желез, так и наличие добавочных указывает, насколько трудно полностью удалить оперативным путем эти железы у многих животных. У человека добавочные околощитовидные железы вообще встречаются реже. Многие исследователи находили на секционном материале больше четырех желез. Так, Томпсон из 33 случаев только в трех обнаружил добавочные железы; уменьшенное же количество их (три и две паращитовидные железы)—в 5 случаях.

Мак Колум, изучая аутопсический материал, дает приблизительно те же отношения. Из 64 обследованных им индивидуумов он мог установить только четыре железы у 37, три—у 10, две—у 15 и одну—у 3. Были описаны случаи, когда околощитовидных желез вообще не находили (Роджерс и Фергюсон), но это мало вероятно; есть основания предполагать, что околощитовидные железы вследствие их незначительной величины были попросту просмотрены исследователями.

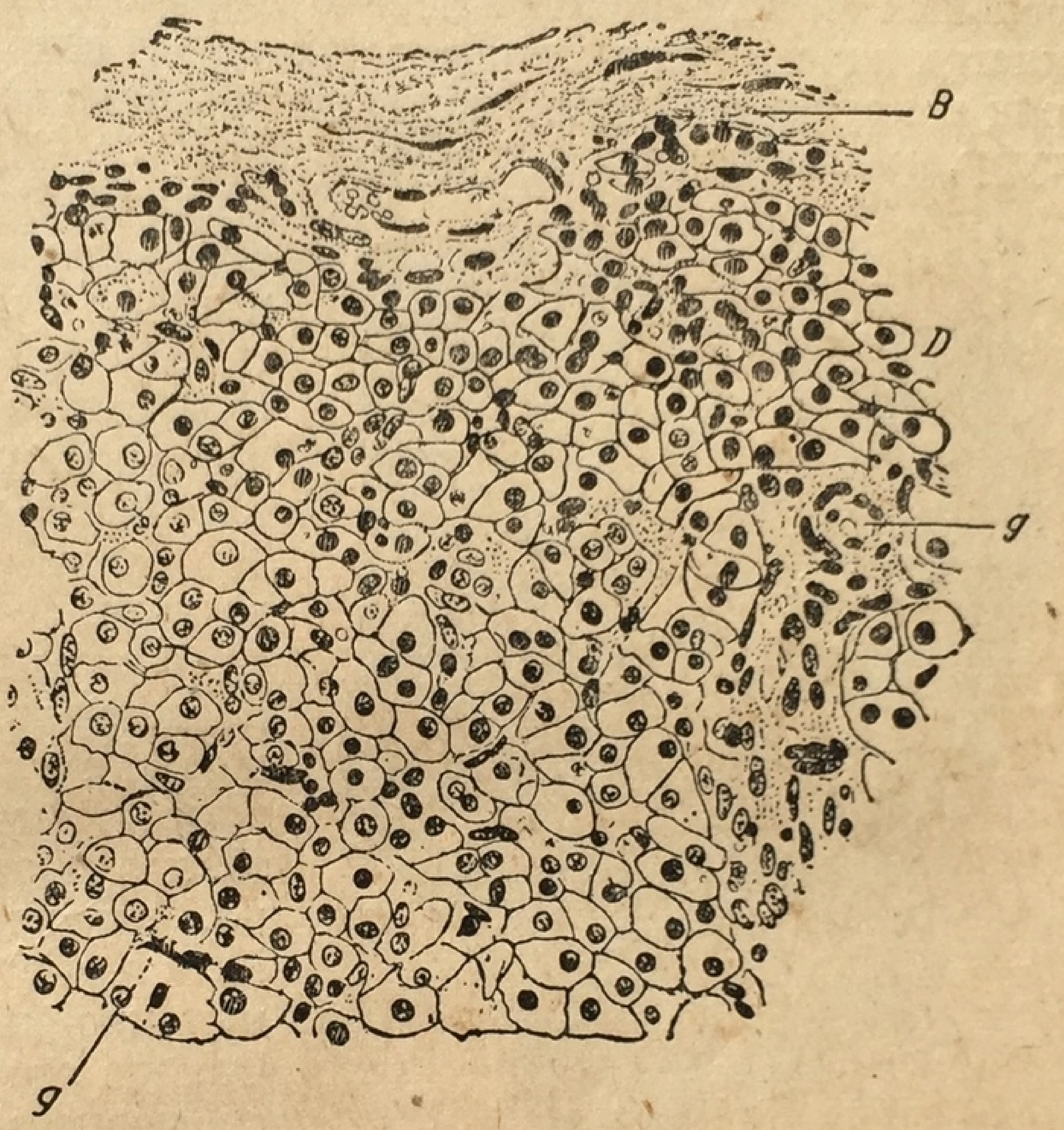


Рис. 20. Строение околощитовидной железы восьмилетнего мальчика.

B—соединительнотканная капсула; *D*—железистая паренхима; *G*—кровеносный сосуд. Как показывает рисунок, в составе железы имеются клетки с протоплазмой гранулированной и с протоплазмой, лишенной грануляций (светлые клетки) (по Эбнеру из Шаффера).

О числе околощитовидных желез у плодов, а также об их раннем гистогенезе сведения наши чрезвычайно скудны, так как весьма трудно определить ткань околощитовидных желез в ткани закладывающейся и развивающейся щитовидной железы. И только тогда, когда из вольфлеровских тяжей начинают оформляться фолликулы, можно точно установить и число паращитовидных желез.

Гистологическая структура

Закладываясь в виде выпячивающихся жаберных карманов, околощитовидные тельца долгое время состоят из однородной эпителиальной ткани. У человека паращитовидные тельца вплоть до юности сохраняют свой компактный характер. Однако рано или поздно начинается расчленение железы на тяжи и полоски, соединяющиеся друг с другом перекладинами, Пространства между ними заполняются врастающей со стороны капсулы соединительной тканью, образующей, таким образом, строму железы и разделяющую ее на отдельные участки и трабекулы. Одновременно с разделением железы на паренхиму и строму в последнюю начинают врастать капилляры, которые образуют здесь тончайшую сеть в виде синусов и лакун, оплетающую тяжи паренхимных клеток и вплотную прилегающую к ним своими тончайшими стенками. Вполне сформировавшаяся паренхима околощитовидных желез состоит из эпителиоподобных клеток, имеющих большей частью полигональную форму. Иногда в некоторых участках клетки паренхимы выделяют коллоидный секрет; располагающиеся в один ряд вокруг такой капли коллоида эпителиальные клетки образуют структуру, напоминающую фолликул (рис. 20, 21).

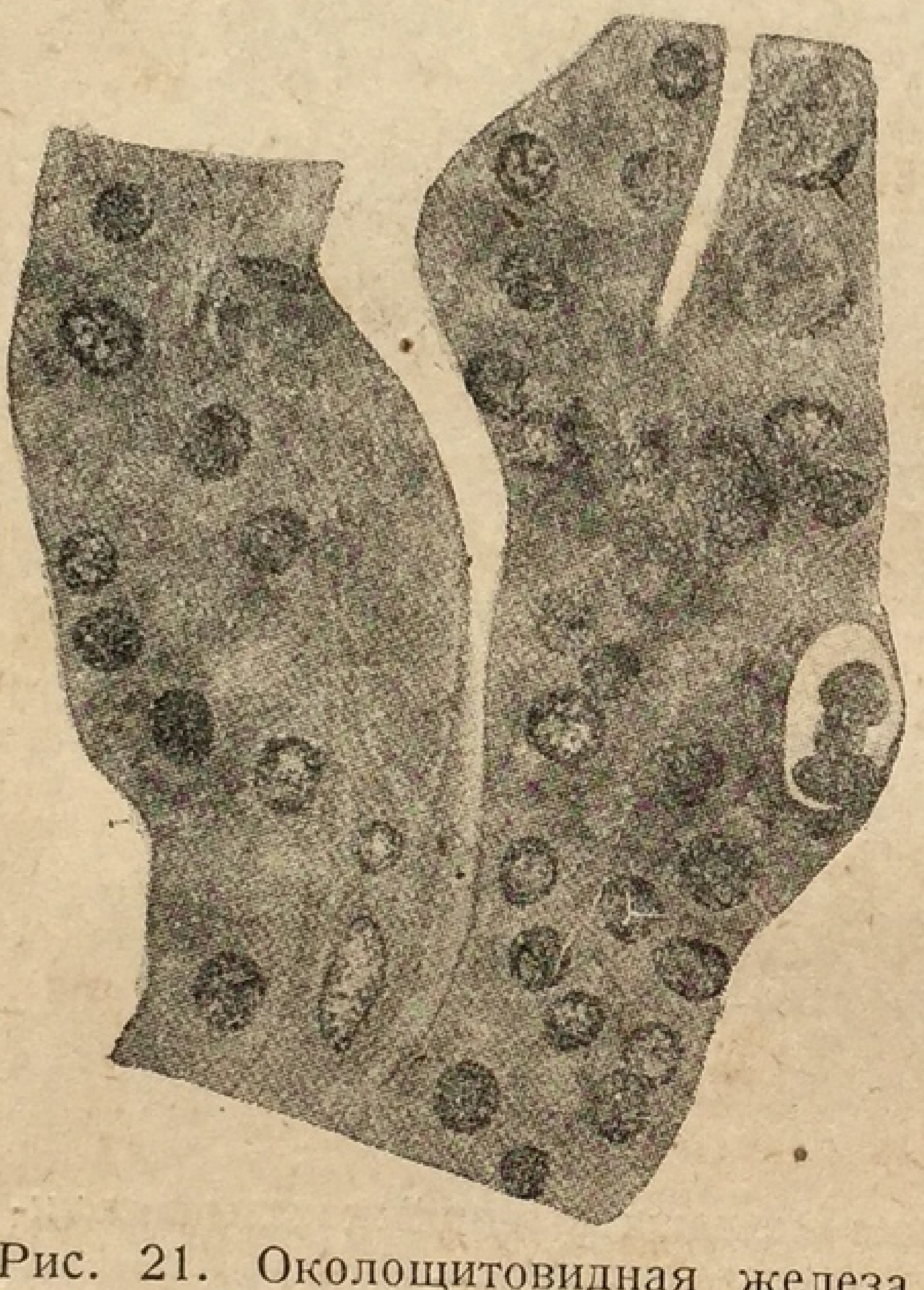


Рис. 21. Околощитовидная железа взрослого человека.

Тяжи железистых клеток, как показывает рисунок, находятся в очень тесном соприкосновении с кровеносными сосудами (по Коудри).

При обычном исследовании кажется, что тельца состоят из одного сорта клеток. Однако более точное гистологическое исследование позволяет обнаружить некоторое различие в окраске протоплазмы паренхимных клеток. В настоящее время гистологи различают два сорта клеток — так называемые *главные* и *оксифильные*.

Главные клетки, большей частью полигональные по форме, имеют большое округлое ядро, плохо окрашивающееся хроматиновыми красками. Протоплазма этих клеток слабо базофильна, окрашивается с большим трудом. Некоторые авторы описывают и грануляционные структуры протоплазмы. Однако эта гранулированность является, повидимому, артефактом.

Оксифильные клетки отличаются тем, что их протоплазма весьма интенсивно окрашивается эозином. Ядра тоже хорошо красятся, и поэтому они выделяются в препарате без труда. У человека непосредственно после рождения их нет, они появляются с возрастом. Паренхима детей до 10-летнего возраста состоит из одних только главных клеток. Компактность резко окрашенного ядра указывает на то, что эти клетки вероятнее всего неспособны к дальнейшему размножению и дегенерируют подобно тому, как дегенерируют клетки Лангендорфа щитовидной железы (рис. 23).

В клетках околощитовидных желез можно обнаружить *гликоген* и *жировые*, главным образом, *липоидные включения*. Последние появляются весьма рано—на первом месяце развития и с возрастом увеличиваются в количестве. Цитологическими методами можно обнаружить в протоплазме клеток митохондрии и аппарат Гольджи то в виде палочек, то в виде отдельных зернышек, рассеянных по всей протоплазме. В клетках тяжей аппарат Гольджи располагается в более типичной форме между ядром и поверхностью клетки. Однако до сих пор мы ничего не знаем о том, какое участие эти структуры принимают в процессе секреции паренхимных клеток.

Соотношение клеток с сосудами, изменения формы хондриосом и аппарата указывают на то, что процесс секреции имеет место, но как выражается он морфологически, мы до сих пор не знаем. Возможно, что выделение секрета происходит в виде жидкой фазы, не аккумулирующейся в вакуолях и каплях, улавливаемых методами нашего микроскопического анализа.

Коллоид

Коллоид, обнаруживаемый в клетках и фолликулах, нельзя сравнивать с коллоидом щитовидной железы уже по одному тому, что коллоид паращитовидных желез содержит незначительное количество иода.

Морфологические изменения в железе при секреции

Как известно, полное удаление околощитовидных желез сопровождается судорогами (тетания), резким изменением кальциевого обмена в сторону его уменьшения и быстро приводит к смерти. При имплантации паротиреодектомированным животным паращитовидных желез (в почку, селезенку, подкожную клетчатку и т. д.) симптомы тетании могут исчезнуть, но только до тех пор, пока имплантат не начнет рассасываться. Это поставило на очередь вопрос о том, необходимы ли для сохранения нормального состояния организма все четыре железы. Оказалось, что у разных животных в этом отношении наблюдаются некоторые различия. Так, у крыс (Эрдгейм) при наличии всего одной железы тетания не всегда проявляется; меньшая часть животных остается обычно нормальной. У кошек и собак тоже достаточно одной околощитовидной железы, чтобы нервная система сохранила вполне нормальное состояние и уровень кальция в крови не изменился.

Однако этими опытами вопрос по существу решался только для явлений тетании. Для решения вопроса о влиянии недостаточности околощитовидных желез на весь организм необходимо проследить, как отзывается эта недостаточность на тех системах организма, которые непосредственно связаны с кальциевым обменом, прежде всего на скелете. Оказалось, что у крыс (Гаммельт) рост костей задерживается, и эта задержка резче проявляется у самок, чем у самцов. Гистологически кости паратиреопривных животных характеризуются меньшим количеством остеобластов и почти полным отсутствием остеокластов. Задерживается и образование костных мозолей при переломах костей, причем сохраняется долгое время хрящ, подлежащий замене костью. Недостаточность кальция сказывается и на зубах (Гаммельт и др.). Зубы делаются ломкими, а у грызунов на вогнутой стороне появляются белые пятна. Гистологические исследования обнаруживают недостаточное развитие одонтобластов, а располагающийся под ним дентин мягок и не всегда пропитан солями кальция. Таковы данные, касающиеся недостаточности околощитовидных желез. При полном же удалении поражения охватывают почти все системы органов и резко сказываются даже на их морфологии. Так, при тетании часто распадаются и дегенерируют слизистые оболочки кишечного канала, воздухоносных и мочеполовых путей. Повреждается паренхима печени и поджелудочной железы, и часто наблюдаются дегенеративные изменения в эпителии почек. Все эти явления возникают в различных системах и органах в результате недостаточности околощитовидных желез. Имеются ли подобные явления и при гипофункции околощитовидных желез и если имеются, то какая морфологическая картина соответствует подобному состоянию, мы до сих пор выяснить не могли. Экстирпируя часть околощитовидных желез и оставляя необходимую долю, мы, однако, никогда не получаем усиленной гипертрофии оставшихся желез. После экстирпации, например, двух желез содержание кальция в крови значительно падает, но потом восстанавливается до нормы, заметной же гипертрофии ткани околощитовидных желез при этом не наблюдается.

Кормление околощитовидной железой нисколько не сказывается ни на морфологическом, ни на общем физиологическом состоянии животного. Наконец, при имплантации или введении нормальному животному небольших доз гормона мы тоже не наблюдаем никаких морфологических изменений, подобных тем, какие дают нам право заключать о гипофункции, например, щитовидной железы. Во всех случаях структура околощитовидных желез остается неизменной, хотя число митозов в паренхиме желез как будто снижается (Мак Дженкин). Это обстоятельство значительно затрудняет анализ, и явления гипо- и гиперфункции мы определяем скорее по данным физиологического эксперимента или по недостаточности железы при поражении ее в результате того или иного патологического процесса, чем по морфологической структуре.

Можно значительно повысить содержание кальция в крови и усилить его выделение почками при даче диеты, богатой солями кальция. При этом можно получить ряд характерных симптомов и в динамике обмена, но получить гипоплазию околощитовидных желез все же не удается. Морфологическая структура околощитовидных желез не меняется.

Легче всего явления гиперфункции удается вызвать парентеральным введением препарата Коллипа[1] (получаемого из околощитовидных желез), но и в этом случае никаких изменений в структуре паращитовидных желез не происходит. Однако следует отметить, что если не удается вызвать изменение структур в самих паращитовидных железах, то при длительном введении препарата Коллипа мы получаем ряд весьма характерных изменений в костях скелета. После непосредственного введения препарата Коллипа молодым животным (в опытах Бюльбринга и Оейли употреблялись 14-дневные крысы) в трубчатых костях спустя два часа наступала пролиферация остеобластов и одновременно возбуждалась усиленная деятельность остеокластов. Остеокласты разрушают кость и исчезают, а на месте, разрушенном остеокластами, при наличии остеобластов строится новое костное вещество. При дальнейшем введении препарата деятельность остеокластов, хотя и возбуждалась вновь, но в конце концов прекращалась, уступая место остеобластам.

Если животные при этом содержались на диете, богатой кальцием, то увеличивалось количество остеокластов и усиливались процессы деструкции кости; наоборот, диета, бедная солями кальция, содействовала образованию костного вещества, богатого солями кальция. Отсюда можно сделать вывод, что гормон паращитовидной железы действует непосредственно на остеогенную ткань и как раз на клеточные элементы, принимающие участие в построении кости, и на элементы, ее разрушающие. При длительном введении экспериментальным животным маленьких доз препарата Коллипа можно получить экспериментальный остит (*osteodystrophia fibrosa*). Легче всего удается этот опыт провести у молодых животных, у которых еще не закончился рост костей. Повидимому, вследствие возбуждения деятельности остеокластов наступает перестройка кости, ведущая к разрушению структур костных пластинок.

Очевидно, остит прежде всего захватывает те места, где кость усиленно растет, и только в тяжелых случаях захватывает всю кость (Бюрльбринг, Яффе, Джонсон и др.).

Влияние различных факторов. При описании щитовидной железы мы видели, что ее гипер- и гипофункциональное состояние, ясно различимое морфологически, может быть вызвано изменением пищевого режима, температуры, света и другими факторами. Были сделаны попытки учесть значение этих факторов и для работы околощитовидных желез, однако, они, к сожалению, пока не дали определенных результатов. Наиболее демонстративными, пожалуй, надо считать опыты, показывающие влияние солевого состава пищи. Скармливая животным в течение продолжительного времени пищу, бедную солями кальция, можно получить некоторую гипертрофию ткани железы (Люке). Подобная же гипертрофия околощитовидных желез наблюдается у животных и у человека при рахите вследствие недостаточности витамина D. Однако надо отметить, что при гиперплазии околощитовидных желез не происходит обогащения их гормоном; наоборот, большинство исследователей принимает, что в состоянии гиперплазии околощитовидные железы становятся бедны гормоном.

Подобная же гиперплазия наблюдается иногда и при отсутствии достаточного количества света, что опять-таки находится в связи с недостаточным образованием витамина D. При даче таким животным витамина D или же при освещении их ультрафиолетовыми лучами, когда в коже животных образование этого витамина значительно повышается, явления гиперплазии исчезают (Нонидец, Гудал, Хаггинс и др.). Однако из этих опытов не следует, что механизм действия паратиреоидного гормона и витамина D одинаков.

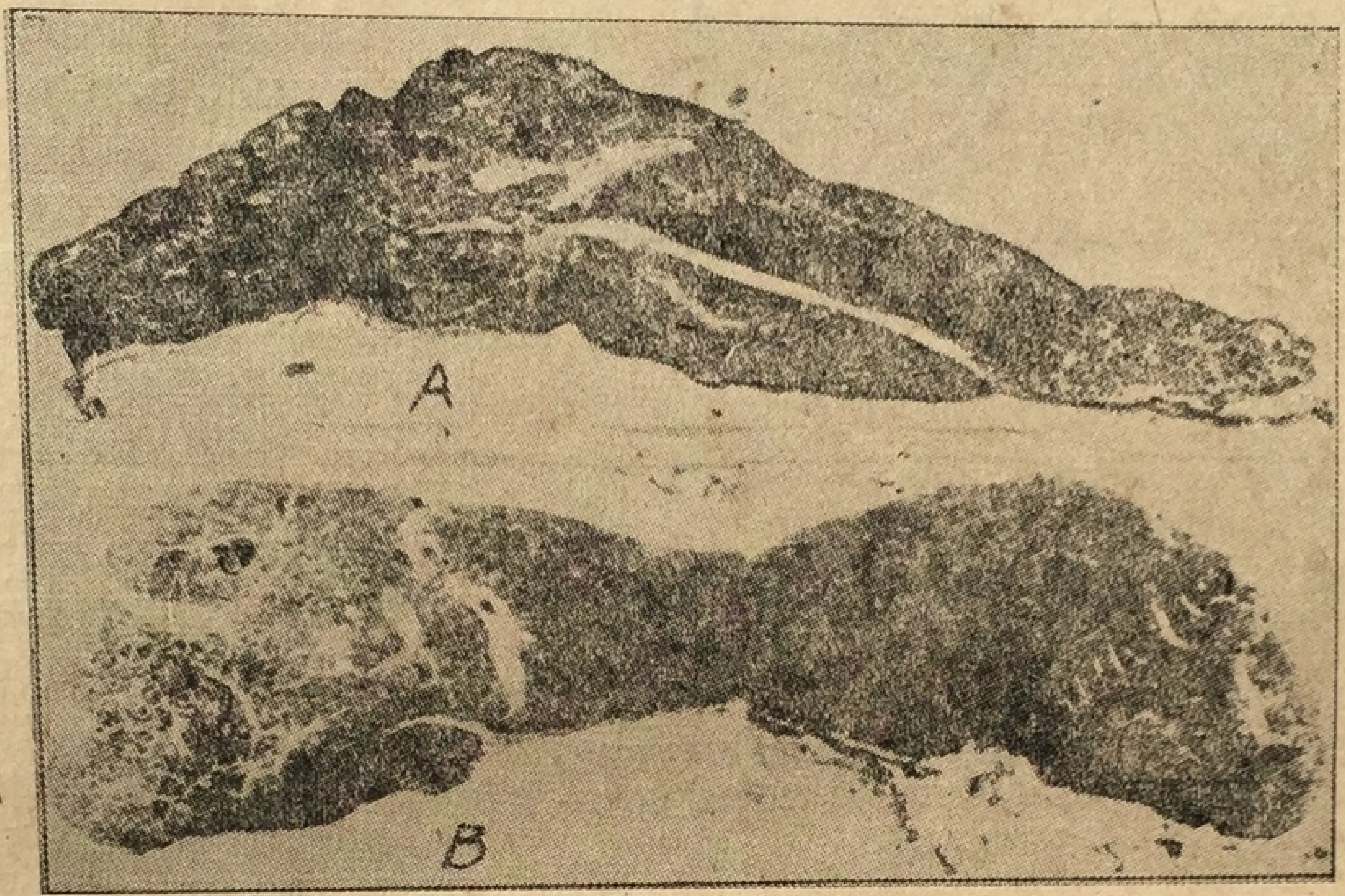


Рис. 22. *A*—разрез через околощитовидную железу нормального кролика при увеличении в 100 раз; *B*—паращитовидная железа при том же увеличении, взятая у кролика, получившего 5 инъекций кислого экстракта передней доли гипофиза быка (по Герцу и Кранесу).

В свое время (Койима, 1917) отмечалось наличие гистологических изменений в гипофизе после паратиреоидектомии и, обратно, у гипофизектомированных собак (Смис) наблюдалось довольно отчетливо выраженная гипоплазия ткани околощитовидных желез.[1] Это заставляло предполагать наличие между этими железами определенной взаимосвязи. До последнего времени характер этой связи был неясен.

Получая различные (без нагревания) солевые экстракты из передней доли гипофиза и мочи беременных женщин и вводя их кроликам, Герц и Кранес обнаружили, что опытные кролики теряли в весе, делались слабыми и атоничными, т. е. у них проявлялись симптомы, характерные для повышенного содержания гормона.

При исследовании околощитовидных железах можно было установить: 1) сильную гиперемию желез и их значительное увеличение в размере; 2) увеличение клеток как в размерах, так и в числе и появление в их протоплазме вакуолей; 3) усиление митотической деятельности вакуолизованных клеток; 4) значительное увеличение капилляров и образование из тяжей фолликулоподобных структур (рис. 22, 23, 24).

---

[1] Имеются, однако, и другие указания. Так, Ашнер, а затем Коллип, не нашли никаких изменений в околощитовидных железах после тиреоидектомии. Очень резкие, дегенеративные изменения найдены только после одновременного удаления гипофиза и поджелудочной железы (Гуссей).

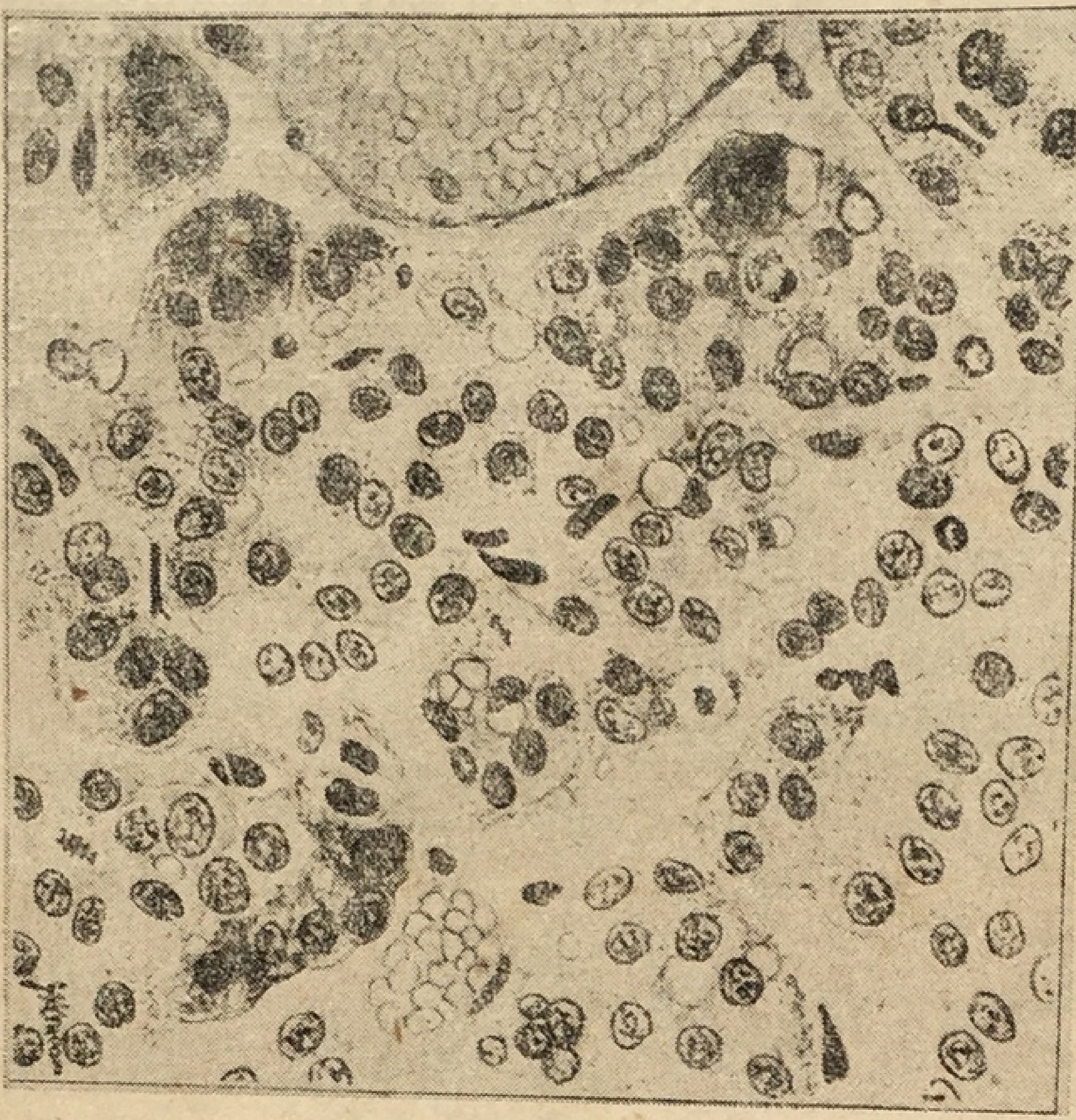


Рис. 23. Разрез через нормальную железу кролика. Более интенсивно окрашены ядра оксифильных клеток.

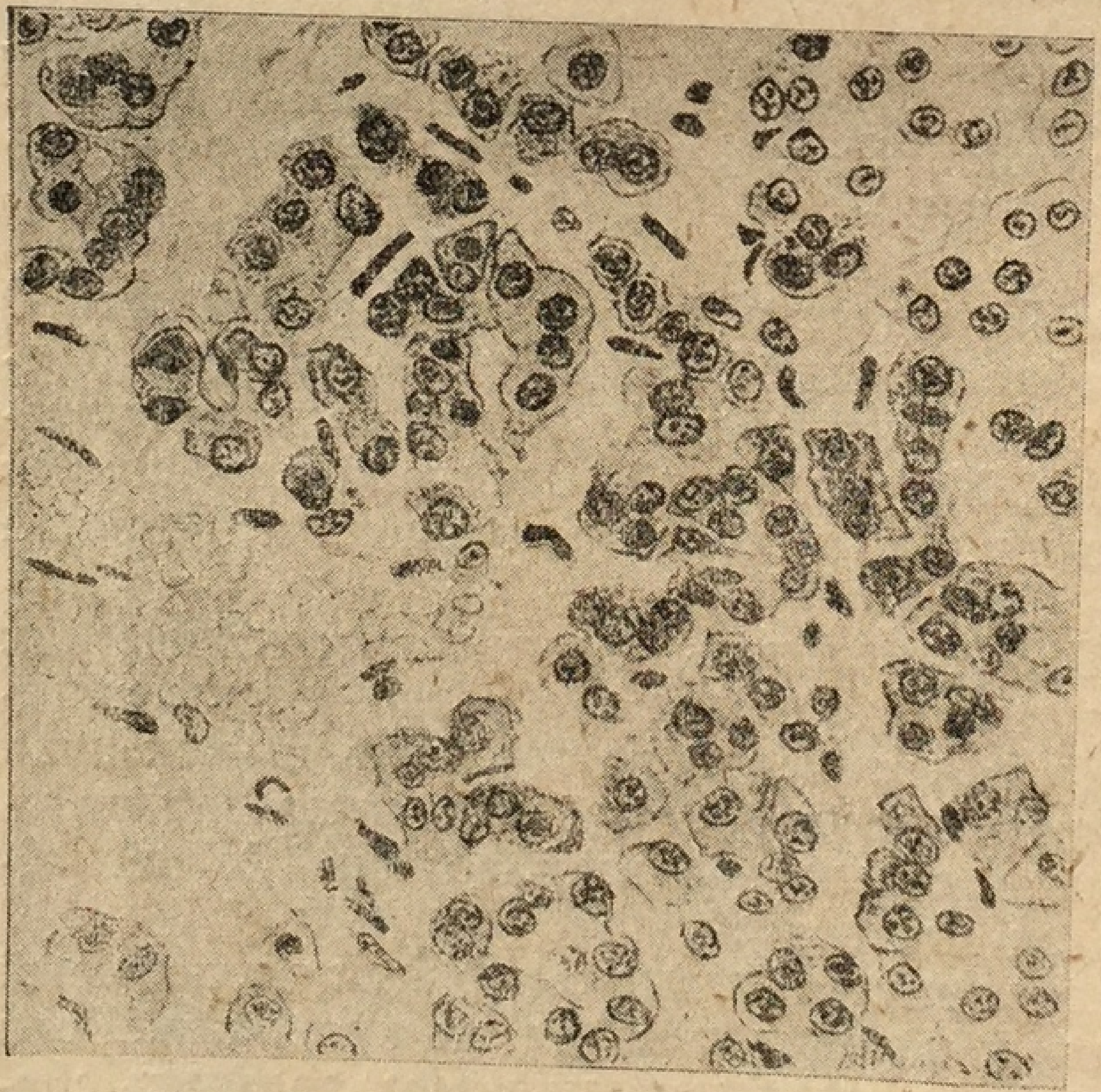


Рис. 24. Картина возбуждения в околощитовидной железе.

Гипертрофия протоплазмы клеток, появление вакуолей и увеличение клеток делением. Слева в углу митоз (по Герцу и Кранесу).

Те же экстракты, но предварительно обработанные нагреванием, подобных явлений не вызывали; животные, получившие такое же число инъекций, оставались совершенно нормальными. Следовательно, между гипофизом и паращитовидными железами существует какая-то связь, причем ведущую роль в осуществлении этой связи, повидимому, играет гипофиз, выделяющий паратиреотропный гормон. Косвенным доказательством могут служить и наблюдения над кальциевым обменом после гипофизэктомии: количество кальция в крови у таких животных, как известно, значительно понижается и рост костей приостанавливается. Весьма возможно, что паратиреотропный гормон при этом не переходит в достаточном количестве в кровь вследствие отсутствия контролирующего и возбуждающего фактора со стороны гипофиза.

Воспалительная реакция и дегенеративные явления

Явления острых воспалительных состояний около щитовидных желез до сих пор не описывались. Повидимому, это стоит в связи с тем обстоятельством, что ткани около щитовидных желез почти не поражаются микробами, обладая ко всем инфекциям большой резистентностью. Однако в нетипичной форме воспалительный процесс в паращитовидных железах наблюдается во всех тех случаях, когда воспаление охватывает окружающие их ткани. При этом паращитовидные железы обычно по периферии инфильтрируются лимфоцитами и моноцитами; в случае значительных инфильтратов происходит истончение капсулы и значительное уменьшение стромы. Чаще, чем лимфоидная инфильтрация, наблюдаются явления соединительнотканного перерождения и облитерации паренхимы. Фиброз паращитовидных желез выражается в увеличении прослоек соединительной ткани между трабекулами и эпителиальными клетками. Количество их, повидимому, уменьшается, и вся масса паренхимы разбивается соединительной тканью на ряд неправильной формы трабекул, альвеол или островков. Фиброз паращитовидных желез, как установлено многими исследованиями, не сопровождается явлениями воспаления в паращитовидных железах, и возникает вследствие недостаточного питания в соединении с сердечными заболеваниями, циррозом печени и хроническим туберкулезом. Весьма интересно, что при фиброзе, несмотря на редукцию, а иногда даже значительную облитерацию паренхиматозной ткани, тетании не наблюдается, но как правило имеется расстройство обмена. Чаще, чем фиброз и облитерация, описываются явления дегенеративного характера. Так, при длительном остром воспалении с явлениями отека, охватывающем ткани шейной области, начинают отекать и паращитовидные железы. Железы увеличиваются, делаются более слизистыми и из желтоватых по цвету становятся сероватыми. Строма таких желез разрыхляется, эпителиальные клетки паренхимы набухают и в их протоплазме появляются базофильные гранулы. Часто среди паренхимы появляются плазматические клетки. Надо отметить, что явления отечности выражены всегда очень слабо, и поэтому они могут быть распознаны только микроскопически.

Из других дегенеративных изменений мы здесь остановимся только на двух наиболее типичных и хорошо изученных, а именно на жировом и коллоидном перерождении паращитовидных желез.

Как известно, у плода в тканях паращитовидных желез почти не встречается микроскопического жира. Появляясь в детстве, он заметно увеличивается с возрастом, с тем чтобы у стариков количество его вновь уменьшилось. В случаях *жировой дегенерации* жир начинает накапливаться не только в паренхиме, но и в строме, делающейся более гиалиновой, чем в норме. Характерно, однако, что жировая дегенерация паращитовидных желез не ведет к изменению их функции. Какие причины вызывают жировую дегенерацию паращитовидных желез, до сих пор не выяснено. Известно (Томпсон и Гаррис), что она чаще всего наблюдается при циррозе печени, хронических нефритах, туберкулезе и диабете, но с общим паренхиматозным ожирением, повидимому, никакой связи нет.

Коллоид как правило появляется в среднем возрасте, у молодых людей до 25-летнего возраста он отсутствует. *Коллоидное перерождение* начинается с появления совершенно гомогенных капель коллоида, вокруг которого начинают располагаться клетки. С увеличением коллоида в железах образуются фолликулы, весьма сходные по виду с фолликулами щитовидной железы. Поэтому допускалось, что паращитовидные железы могут принимать на себя как бы функцию щитовидной железы, тем более, что имелись указания на коллоидные перерождения как раз при тиреоидектомии. Но это заключение неправильно, так как коллоид паращитовидных желез имеет другой химический состав и его накапливание никогда не компенсировало отсутствия коллоида в щитовидной железе. Собственное коллоидное перерождение начинается с образования из фолликулов целых цист, причем вследствие сдавления и разрушения сосудов появляются геморрагические пятна. Цисты лопаются, а клетки, их составляющие, дегенерируют. Надо отметить, что коллоидная дегенерация может уже вести к типичным проявлениям недостаточности паращитовидных желез, но, повидимому, не всегда.

Таким образом, мы видим, что большинство дегенеративных явлений не вызывает тетании, и железа сохраняет свои инкреторные функции.

Указывалось [Яназе (Janaşe), Габерфельд], что во всех случаях детской тетании в обследованных железах можно было найти геморрагии и кровяные излияния с образованием кровяных цист, содержащих кровяные пигменты. Однако ни геморрагии, ни кровоизлияния мы не можем считать истинной причиной тетании, так как во многих случаях тетании геморрагии не наблюдалось (Кенигштейн, Томпсон, Петерсен и Тимих).

ЗОБНАЯ ЖЕЛЕЗА (GLANDULA THYMUS)

Анатомия

Зобная железа—мягкий беловатого цвета орган, в котором можно различить две доли, причем левая доля всегда больше правой. Зобная железа расположена в грудной полости; иногда ее верхние концы заходят в область шеи, однако, не больше чем на 2 см. В норме нижняя граница зобной железы определяется IV реберным хрящом, хотя описывались случаи, когда ткань зобной железы достигала диафрагмы. С вентральной стороны зобная железа примыкает к грудине, началу musculus sterno-thyreoideus, к сочленению грудины с ключицей и к a. mammaria interna; дорзально—к аорте, верхней полой вене и ее ветвям, легочной артерии и, наконец, к перикарду. С боков зобная железа отграничивается плевральной полостью и n. phrenicus. Снаружи зобная железа покрыта плотной соединительнотканной капсулой, которая проникает внутрь между двумя ее лопастями и с которой в зобную железу входят нервы и сосуды (рис. 25).

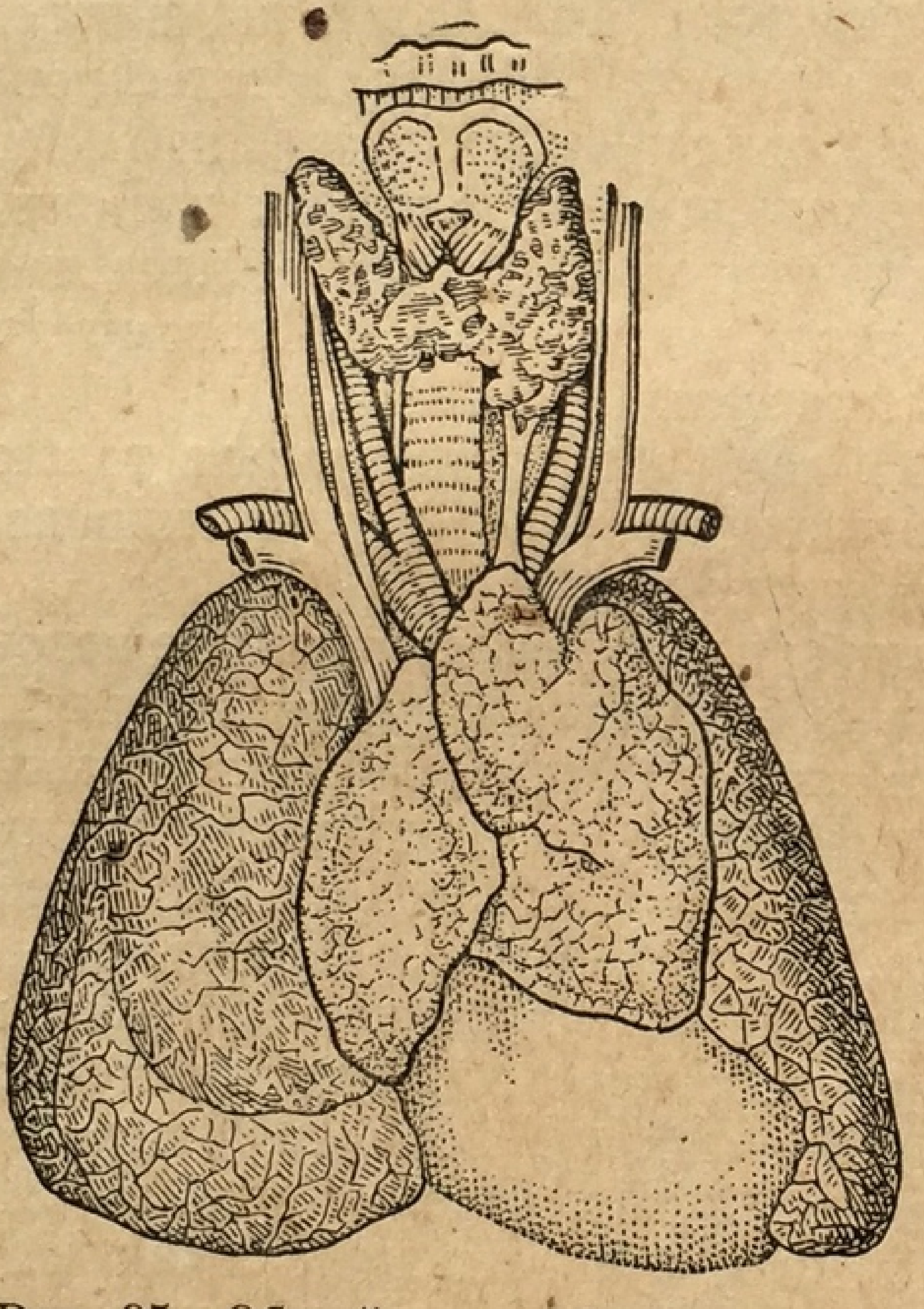


Рис. 25. Общий вид зобной железы новорожденного.

Парное тело в середине рисунка. По бокам легкие. Сверху между сосудами щитовидная железа.

Зобная железа хорошо снабжается кровью. Входящие в нее артерии берут начало, главным образом, от a. mammariae, сюда же добавляются ветви от a. thyreoidea inferior, a. mediastinalis anterior и от a. pericardiacophrenicae. Они входят под капсулу и приблизительно в центре образуют плексус, от которого веточки расходятся по междольчатой ткани и, проникая в дольки, идут между корковым и мозговым веществом. От этих веточек отходят капилляры, снабжающие кровью паренхиму долек, причем в мозговом веществе капилляров меньше, чем в корковом.

Проходя через корковое вещество преимущественно в радиальном направлении, капилляры собираются в многочисленные венулы, которые, отходя от зобной железы, впадают в левую анонимную вену, а иногда в v. mammaria interna и v. thyreoidea inferior.

Лимфатические сплетения окружают доли и входят внутрь, сопровождая артерии. Как показал Матсунага, лимфатическая система проходит через префарингеальные и цервикальные лимфатические железы, а также через узлы, лежащие дорзально по направлению к sternum.

Зобная железа обильно снабжена разветвляющимися в ее ткани нервами; беря начало от нижнего цервикального ганглия, а также и от сердечного сплетения блуждающего нерва, нервные волокна проникают в железу вместе с кровеносными сосудами. Есть указания, что подходить и проникать в капсулу могут также и ветви r. descendens n. hypoglossi и от n. phrenicus, но, входят ли они в паренхиму, до сих пор не установлено.

Развитие

Зобная железа закладывается как парный орган в виде выпячиваний эндодермы третьих и частично четвертых жаберных карманов (рис. 5, 7); но при развитии зобной железы из четвертого жаберного кармана этот зачаток остается в дальнейшем в связи с околощитовидной железой. По Гроссеру середина части третьего зачатка распространяется каудально в виде трубки, образуя ductus pharyngobronchialis III, который затем быстро дегенерирует, оставляя зачаток свободным.

Зачаток зобной железы вследствие усиленной пролиферации клеток первоначально представляет цилиндрический мешок. Впоследствии он делается плотным, после чего вся масса зачатка начинает мигрировать в каудальном направлении в головную часть грудины. Если перемещение неполное, маленькая часть зобной железы часто остается в соединении с околощитовидной железой III. Это обстоятельство надо всегда учитывать при тимектомии. Временно миграция заканчивается к моменту достижения эмбрионом размера 40—45 мм. Железа этого периода сплошь состоит из эпителиальной ткани, но постепенно начинается проникновение в зобную железу мезенхимы и накапливание в ней округлых клеток, особенно в частях, которые в дальнейшем разовьются в корковые слои. При достижении эмбрионом 60—70 мм появляются первые тельца Гассаля (Гаммар).

У амфиоксуса зобная железа отсутствует. Впервые в ряду позвоночных зобная железа появляется у рыб (миног), причем все жаберные карманы могут принимать участие в ее образовании. У большинства рыб она развита типично, но у некоторых зобная железа и во взрослом состоянии сохраняет свой эпителиальный характер. У амфибий (хвостатых) она еще сохраняет сегментное расположение, которое у рептилий и птиц уже исчезает полностью.

Филогенетически зобную железу можно рассматривать как остаток желез, открывавшихся первоначально в кишечную трубку, но затем обособившихся и сделавшихся чисто лимфатической железой.

Гистологическая структура

Зобная железа построена из отдельных долек, отделенных друг от друга прослойками соединительной ткани, образующими капсулу дольки. По своей форме дольки полиэдричны. От соединительнотканной капсулы внутрь каждой дольки отходят полоски или септы, подразделяющие дольку на ряд более мелких долек. Каждая доля состоит из паренхиматозной ткани, которая ясно разделена на два слоя—мозговой и корковый. Корковый слой более мощный и в свою очередь разделен септами на доли, в то время как мозговой слой более светлый и никогда не достигает мощности коркового слоя. Оба эти слоя состоят из ретикулярной ткани, образованной по преимуществу клетками звездчатой или, вернее, отростчатой формы, все свободные пространства между которыми заполняют лимфоидные клетки.

Корковый слой богаче лимфоидными клетками, мозговой беднее; поэтому первый и кажется на разрезах более темным, чем мозговой (рис. 26).

Изучая более внимательно гистоструктуру этих слоев, можно найти между ними и ряд характерных отличий.

Корковый слой имеет ретикулярную сеть, состоящую из анастомозирующих друг с другом отростчатых клеток с прозрачным большим

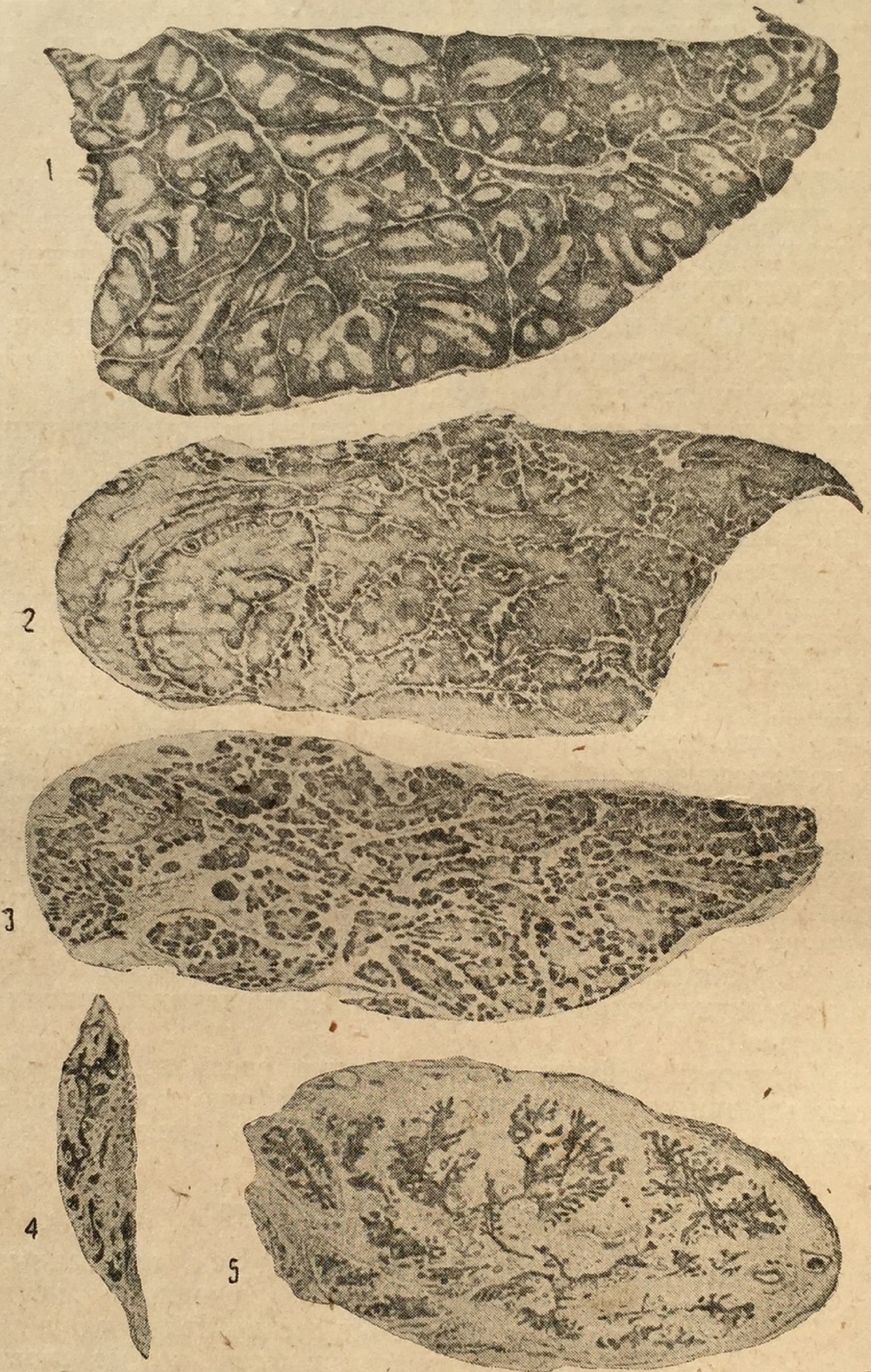


Рис. 26. Общее строение зобной железы человека в различные возрастные периоды вплоть до старческой инволюции.

1—зобная железа новорожденного, вес около 15 г; *2*—зобная железа семилетнего мальчика, вес 35 г; *3*—17-летнего мальчика, вес около 35,2 г; железа обнаруживающая начало возрастной инволюции *4*—то-же, весьма значительная инволюция, вес около 1,65 г; *5*—17-летнего мальчика, вес около 8,8 г—значительная степень инволюции (по Гаммару).

ядром, бедным хроматином. К периферическим слоям ретикулярная сеть делается плотнее, и клетки собираются в отдельные тяжи и группы, образуя здесь так называемый маргинальный слой. В этом слое нередко наблюдаются и кариокинезы ретикулярных клеток; следовательно, этот слой является камбиальным; размножаясь здесь, клетки постепенно продвигаются к центру в мозговое вещество. Между ретикулярными клетками, как сказано выше, располагаются лимфоидные клетки. Это—маленькие клетки (около 7 μ) с узким ободком протоплазмы и богатым хроматином ядром. Раньше их называли маленькими зобными клетками, в настоящее время экспериментальные исследования заставляют считать их обычными лимфоцитами. В кортикальном слое происходит и их размножение, так как типические митозы наблюдаются среди этих клеток постоянно.

Структура мозгового слоя в основном идентична структуре коркового. Однако, сравнивая ретикулярные клетки, можно отметить, что в мозговом веществе они крупнее, иногда ясно полиэдричны и напоминают эпителиоидные клетки, особенно когда они собираются в группы. Между ними располагаются лимфоциты, более крупные, чем в корковом слое, и как правило уже не размножающиеся делением. Во второй половине утробной жизни из ретикулярной ткани в мозговом веществе начинают развиваться тельца Гассаля (рис. 27). Это образования концентрического характера, иногда причудливой формы, развиваются из ретикулярных клеток путем наслаивания их друг на друга. Образующие такие концентрические структуры клетки обычно подвергаются дегенерации. В центре эта дегенерация выражена отчетливо (гиалиновые массы с остатками ядер), в то время как по периферии клетки только уплотнены и в протоплазме их можно найти холестерин то в виде кристаллов, то в виде капель. Следует упомянуть еще об одной особенности ретикулярных клеток мозгового вещества. Отделившись от общей сети, ретикулярные клетки могут гипертрофироваться и начать образовывать гигантские эпителиоидные одиночные клетки. В корковом веществе тельца Гассаля не образуются.

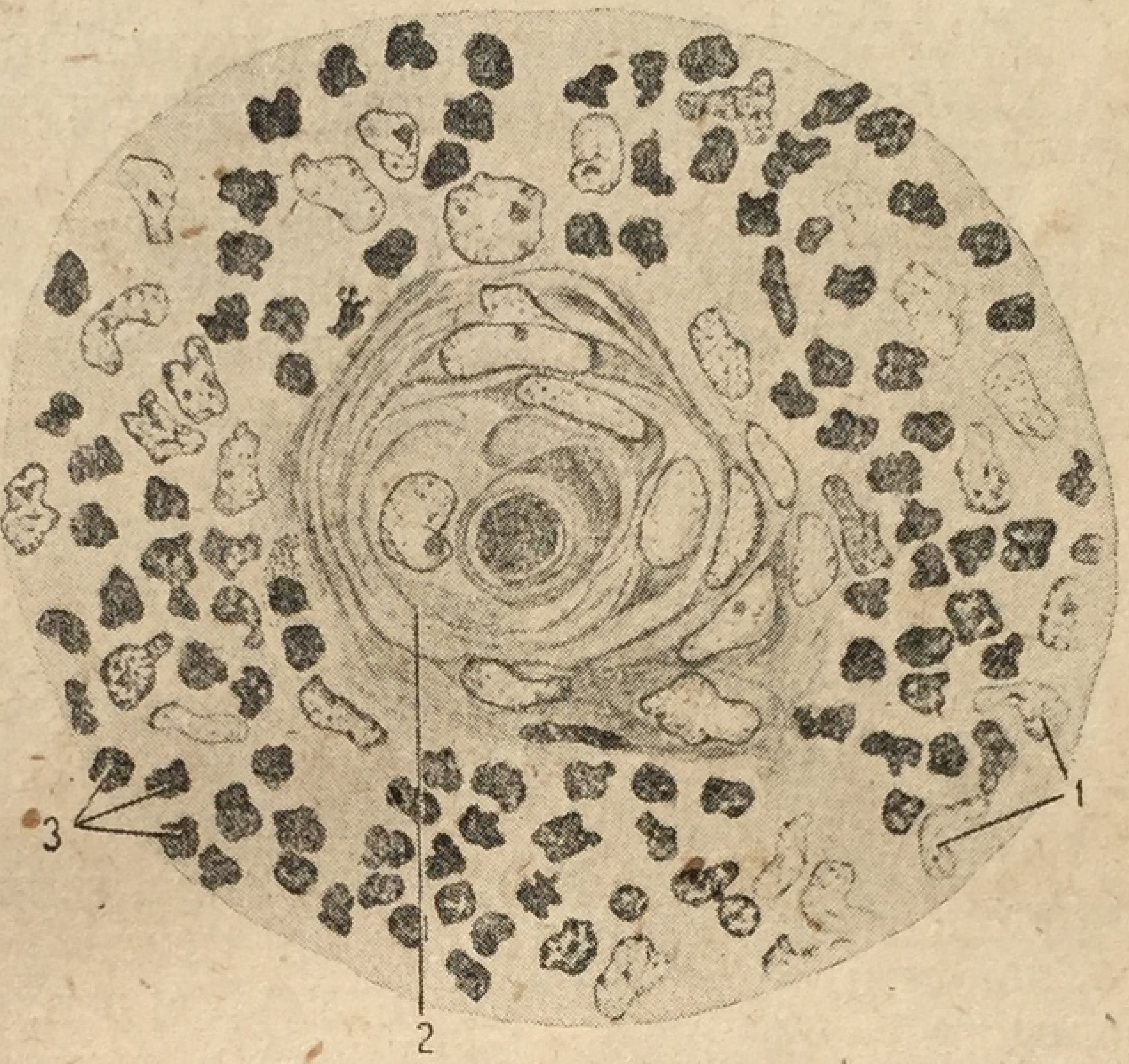


Рис. 27. Часть разреза через мозговое вещество зобной железы восьмилетнего мальчика.

1—ядра эпителиальных ретикулярных клеток; 2—тельце Гассаля; 3—лимфоциты (по Максимову).

На основании морфологических данных можно предположить, что ретикулярная строма мозгового вещества состоит, главным образом, из эпителиальных клеток, в то время как строма коркового имеет в своем составе клетки и эпителиального, и мезенхимного происхождения. Эти предположения недавно были подтверждены экспериментально: в тканевых культурах из зобной железы был получен типичный пластинчатый рост эпителия.

Возрастные изменения зобной железы

Зобная железа в течение жизни организма испытывает ряд характерных изменений. Развиваясь до значительных размеров к моменту рождения, она, начиная с 12 лет, т. е. с начала полового созревания, подвергается инволюции.

Приведенная таблица дает нам представление о ходе этой инволюции.

Возраст в годах	Вес зобной железы в граммах
Новорожденный	13,26
1— 5	22,98
6—10	26,10
11—15	37,52
16—20	25,58
21—25	24,73
26—35	19,87
36—45	12,85
56—65	16,08
66—75	6,0

Из этой таблицы видно, что полной инволюции, однако, не происходит, и у стариков зобная железа остается, хотя и значительно уменьшенная в весе и объеме.

Инволюция характеризуется четырьмя моментами: 1) увеличением мозгового вещества, 2) превращением коркового вещества, делающегося почти неотличимым от мозгового вследствие уменьшения лимфоцитов, 3) увеличением числа телец Гассаля, 4) появлением жира в междольчатой ткани (рис. 26—*3*, *4*, *5*).

В результате этих процессов сенильная зобная железа превращается в несколько островков лимфоидной ткани, погруженной в жировую ткань. Так происходит инволюция в норме, или физиологическая инволюция. Но зобная железа весьма часто может подвергаться и патологической инволюции, например, при хронических инфекциях, как туберкулез, эмпиема и др., а также и при наступающем почему-либо раннем маразме.

Патологическая инволюция характеризуется исчезновением жировых клеток, сглаживанием различий между кортикальным и мозговым слоем и, наконец, эндартеритом артерий и вен. Одновременно начинается исчезновение лимфоцитов с замещением занимаемых ими пространств фиброзной тканью и увеличением числа телец Гассаля, испытывающих, однако, быструю дегенерацию. Исчезают и эозинофилы, хотя в норме они всегда встречаются среди лимфоидной ткани зобной железы.

Кроме упомянутых заболеваний, преждевременную инволюцию зобной железы могут вызвать и другие агенты; так, например, ткань зобной железы весьма чувствительна к действию на нее рентгеновских лучей: после облучения лимфоциты начинают быстро разрушаться, разрушается и ретикулярная строма. Плохое питание, а также различные кахетически действующие вещества тоже вызывают быструю инволюцию зобной железы (Гаммар и др.).

Иначе протекает реакция зобной железы на инфекционные заболевания (дифтерия, пневмония, перитонит). Согласно наблюдениям многих авторов (Гаммар, Гарт, Марфан) зобная железа при инфекции более усиленно снабжается кровью, проявляется гиперплазия не только лимфоидных элементов, но и телец Гассаля. Следует также отметить, что при инфекции ткань зобной железы весьма легко поражается микробами, которые могут быть даже выделены в чистые культуры.

Что касается функционального значения зобной железы, то прежде всего нужно отметить ее роль как органа кроветворения. В зобной железе после рождения ребенка происходит образование лимфоцитов; оно продолжается до тех пор, пока не сформируются лимфатические железки, развитие которых по времени совпадает с инволюцией зобной железы.

В железе взрослого человека происходит лимфопоэз, но в очень незначительной степени; гораздо чаще здесь наблюдается распад и дегенеративные явления, в результате которых из ядер лимфоцитов освобождаются значительные количества нуклеиновой кислоты. Поэтому некоторые исследователи считают, что зобная железа является центром нуклеинового обмена. Фагоцитарного значения зобная железа не имеет, так как ее ретикулярная ткань, главным образом, эпителиального происхождения.

Морфологические изменения в процессе секреции

Если лимфопоэтическая роль зобной железы не подвергается сомнению, то не так просто и ясно дело обстоит с ее инкреторной функцией. Как мы видели выше, зобная железа достигает максимума развития в периоды, когда рост организма идет весьма усиленно, и начинает инволюировать после заканчивания роста и созревания организма. Это заставляло предполагать, что зобная железа должна оказывать какое-то влияние на рост. Но так как опыты с удалением зобной железы или со скармливанием животным вещества зобной железы не давали определенных результатов, то некоторые эндокринологи (Шарпей) совершенно отрицали значение зобной железы как эндокринного органа. И только за последние годы работами Ашера и его школы (Нничке, Новинский, Штотцер и др.) были даны более или менее точные экспериментальные доказательства влияния экстрактов, получаемых из зобной железы, на рост подопытных животных.

Определить значение зобной железы нелегко еще и потому, что ни клинически, ни морфологически не находят явных симптомов или изменений в ее структуре, по которым можно было бы отличать состояние гипер- и гипофункции железы. Клинически устанавливались случаи аплазии или гипоплазии, но эта аплазия, повидимому, не всегда связывалась с ростом. Так, Бурнвейль описал полное отсутствие зобной железы у психически недоразвитых детей, причем на аутопсии выявилось, что действительно в 70% случаев психической недостаточности зобная железа не развивается или развита плохо. Ничего не давало и обследование зобной железы при так называемом клиническом синдроме зобной железы, status thymico-lymphaticus.

В этом случае зобная железа всегда увеличена, гиперплазирована, но увеличение происходит, главным образом, за счет накапливания большего, чем в норме, количества лимфоцитов в трабекулах железы. Причины этого явления различны: гиперплазия может возникнуть как реакция на инфекцию или она может быть каким-то образом связана с липостенией. Ничего не дало и изучение геморрагий, которым зобная железа подвержена весьма часто. Во всех этих случаях не удается установить прямой связи между ростом организма и состоянием гипо- или гиперплазии зобной железы, хотя в литературе и имеются указания, что при status thymico-lymphaticus рост в общем выше нормы (Рогинский, Розенталь). Все данные, устанавливающие гистологические изменения зобной железы при тех или иных заболеваниях, заслуженно подвергаются сомнению (см., например, работы Яффе, Гаммара и др.). И только в эксперименте на животных вопрос получает несколько иное освещение, несмотря на ряд иногда прямо противоположных данных.

Не входя в подробное описание опытов, мы остановимся здесь только на морфологии тех изменений, которые возникают после экстирпации зобной железы. Многочисленные опытные данные заставляют нас прежде всего установить, что удаление зобной железы не оказывает никакого влияния на рост животных; но если удаление зобной железы произвести в раннем возрасте, то у многих животных, например, у собак, кроликов, сейчас же проявляется задержка в росте костей и их обызвествлении. Длинные трубчатые кости делаются мягкими и ломкими, швы черепных костей не зарастают, позвоночник недостаточно тверд (Зоммер и Флеркен, Люсьен и Паризо). В общем изменения, с одной стороны, напоминают явления остеопороза, а с другой—обычный рахит. Часто эти явления недостаточности в скелете сопровождаются атрофией и слабостью мышечной ткани, повышенной раздражимостью двигательных нервов и снижением психических функций при одновременном развитии анемий, что вполне понятно, так как зобная железа является весьма существенным кроветворным органом. Однако имеются данные и противоположного характера. Так, у мелких грызунов после экстирпации зобной железы задержка в росте скелета не наступает (Андерсен, Парк, Винсен и др.). Но эти опыты нельзя считать достаточно убедительными, так как известно, что у грызунов постоянно развиваются добавочные зобные железы, и поэтому, как справедливо отмечает Парк, возможно и не получались желаемые результаты. В отношении положительных опытов так же был сделан ряд возражений. Указывалось (Рентом и Робертсон), что большое значение имеет содержание подопытных животных, так как явления рахита и остеопороза можно наблюдать и у контрольных животных, содержащихся в условиях эксперимента. Поэтому Тренделенбург и считает, что тимектомия при безупречном содержании животных как правило не ведет к каким-либо явно выраженным нарушениям в общем состоянии животного и особенно в построении костей, что, между прочим, и подтверждается недавними опытами Ейнхорна и Раунтри, поставленных на большом количестве животных. Они ставили свои опыты на крысах. Животные великолепно выдерживали тимектомию, дорастали до половой зрелости и давали потомство. При обследовании же этого потомства обнаружился очень интересный факт: значительное отставание в росте—на 30%—по сравнению с контролем. При тимектомии этого первого поколения второе поколение было еще меньше, хотя отставание не было таким значительным, как у первого поколения. Как нам кажется, эти интересные находки ставят вопрос о значении зобной железы не только в индивидуальном развитии, но и о влиянии гормональных веществ, выделяемых зобной железой, на рост и развитие потомства. Для понимания автогенеза подобные опыты, несомненно, имеют большое значение.

Гипертимизация производилась весьма многими исследователями. Для этой цели животным или скармливалось вещество зобной железы, или им трансплантировались железы, обычно в подкожную клетчатку, или же, наконец, вводились парентерально различно приготовленные вытяжки. Как и в случае удаления зобной железы, единство результатов пока не достигнуто. Так, Гудернач, Кан, Книппинг, Ромейс, Уленгут получали задержку метаморфоза головастиков при скармливании им зобной железы с одновременным значительным увеличением в росте, причем по данным Ромейса лучше всего этот эффект наблюдается у развивающихся головастиков до момента появления жабер. Но имеются и противоположные указания об отсутствии всякого эффекта в отношении роста при вскармливании тех же головастиков как свежей, так и сушеной железой (Свингли, Демель, Абдергальден и др.).

Опыты на птицах (Криженецкий) дали отрицательные результаты: по сравнению с контрольными молодые цыплята не увеличивались в весе; больше того, по описаниям Неволонного получается даже задержка роста. Не лучшие были результаты при вскармливании и трансплантации зобной железы млекопитающим. При трансплантации отсутствие эффекта в некоторых случаях могло быть, конечно, объяснено быстрым рассасыванием ткани зобной железы, но при вскармливании, например, крыс, собак (Ратке и Тандлер) получился как раз обратный эффект—опытные животные обнаруживали даже задержку в росте. Более благоприятные результаты давало применение экстрактов из зобной железы. Вводя их опытным молодым животным (Ашер и Ратке) внутримышечно, можно было получить значительное увеличение в росте по сравнению с контролем. Не лишено вероятности, что отрицательные результаты обусловливаются неподходящей дозой экстракта. Вводя незначительные дозы (0,05 г зобной железы на 1 кг веса), можно всегда получить ускорение роста, большие же дозы (1—2 г на 1 кг веса) тормозят рост. Ашер и его ученики провели интересные опыты с вытяжками. Экстрагируя ацетоном из зобной железы тормозящую фракцию, им удалось получить препарат тимокресцин, который давал отличную стимуляцию роста опытных животных (молодые белые крысы). Стимулирующий эффект охватывал не только скелет, но и половые органы, развивавшиеся мощнее и значительно лучше у подопытных животных. Действие особо приготовленных вытяжек можно обнаружить и на солевом обмене; как правило содержание кальция в крови у кроликов спустя 10—20 часов после инъекций значительно понижается (на 14—35%) (Натчке). Активное вещество плохо растворимо в воде и устойчиво в отношении кислот, щелочей и температуры. Отметим также, что вытяжка зобной железы предохраняет от рахита, если пища животных была бедна витамином D. Однако эти опыты еще не дают права заключать о наличии специфических гормонов в зобной железе, так как вытяжки, приготовленные и из других органов, могут действовать аналогично. Все же последние данные Ашера кажутся нам весьма убедительными. Не менее интересны и опыты Гансена. При ежедневном введении в брюшную полость 1 см³ экстракта из зобной железы крысам он получил от них потомство, совершенно ясно опережавшее в росте и развитии животных контрольных пометов. Таким образом, можно считать, что действие инкретов зобной железы на рост установлено.

Так как зобная железа начинает испытывать инволюцию с начала полового созревания, то заранее можно предполагать взаимную связь между этими двумя органами. Опыты показали, что это действительно так. Кастрация молодых животных (Марине) влечет задержку физиологической инволюции; трансплантация же неполовозрелым животным вполне зрелых гонад (Нинугаза) ведет к задержке развития зобной железы. Удаление зобной железы сказывается как правило тоже на половом созревании; половые гонады останавливаются в развитии и начинают атрофироваться. Нишимура введением экстрактов увеличивает рост, но все же гонады не достигают нормальной величины.

При удалении зобной железы гипофиз, повидимому, остается без изменений, но при усиленной гипертимизации (Нишимура) гипофиз крыс сильно увеличивается и в нем образуется большое количество эозинофильных клеток, которые, как теперь доказано, выделяют гормон роста.

О связи гипер- и гипотимизации с другими железами имеются самые разноречивые данные, требующие дальнейшей проверки и уточнения. При удалении зобной железы щитовидная и паращитовидная железы, повидимому, не изменяются совсем. Но при гиперфункции щитовидной железы часто наблюдается некоторая ее гиперплазия, что, между прочим, отмечается Вегелином и для базедовой болезни. При удалении же надпочечника у крыс наблюдалась задержка инволюции зобной железы, а при кормлении веществом коры инволюция наступала быстрее (Яффе и Кайонари).

ГИПОФИЗ (ПИТУИТАРНАЯ ЖЕЛЕЗА—HYPOPHYSIS CEREBRI)

Анатомия

Гипофиз представляет собой очень маленькое тельце, весящее у взрослого человека всего 0,50—0,65 г (Вейрордт, Манеон, Тоенеман). Указания некоторых исследователей, что у женщин гипофиз весит больше, чем у мужчин (Бойс и Бидл и др.), нуждаются в проверке, так как при исследовании не была принята во внимание беременность, при которой вес гипофиза немного повышается. Однако с большой достоверностью можно принять, что у женщин, уже рожавших, относительный вес гипофиза немного выше, чем у соответственного возраста мужчин.

По внешнему виду гипофиз представляет овальное тело, размеры которого, как и вес, колеблются весьма незначительно.

В приведеной табличке указаны найденные различными авторами размеры железы.

Автор	Поперечник (в мм)	Сагитальная длина (в мм)	Длина по вертикали (в мм)
Цондер	11,9	8,0	6,55
Шенеман	12,5—18,0	5,6	—
Эрдгейм	14,4	11,5	5,5
Мансон	14,1	10,5	5,9

Как мы видим, больше всего вариирует сагитальный диаметр (от 5 до 11 мм), в то время как вертикальный диаметр более постоянен. Однако надо иметь в виду, что размеры гипофиза могут подвергаться значительным изменениям в зависимости от патологических состояний организма, при нарушении нормальной работы других эндокринных желез (при кастрации, беременности, микседеме его размеры увеличиваются, при гипертиреоидизме и базедовой струме уменьшаются).

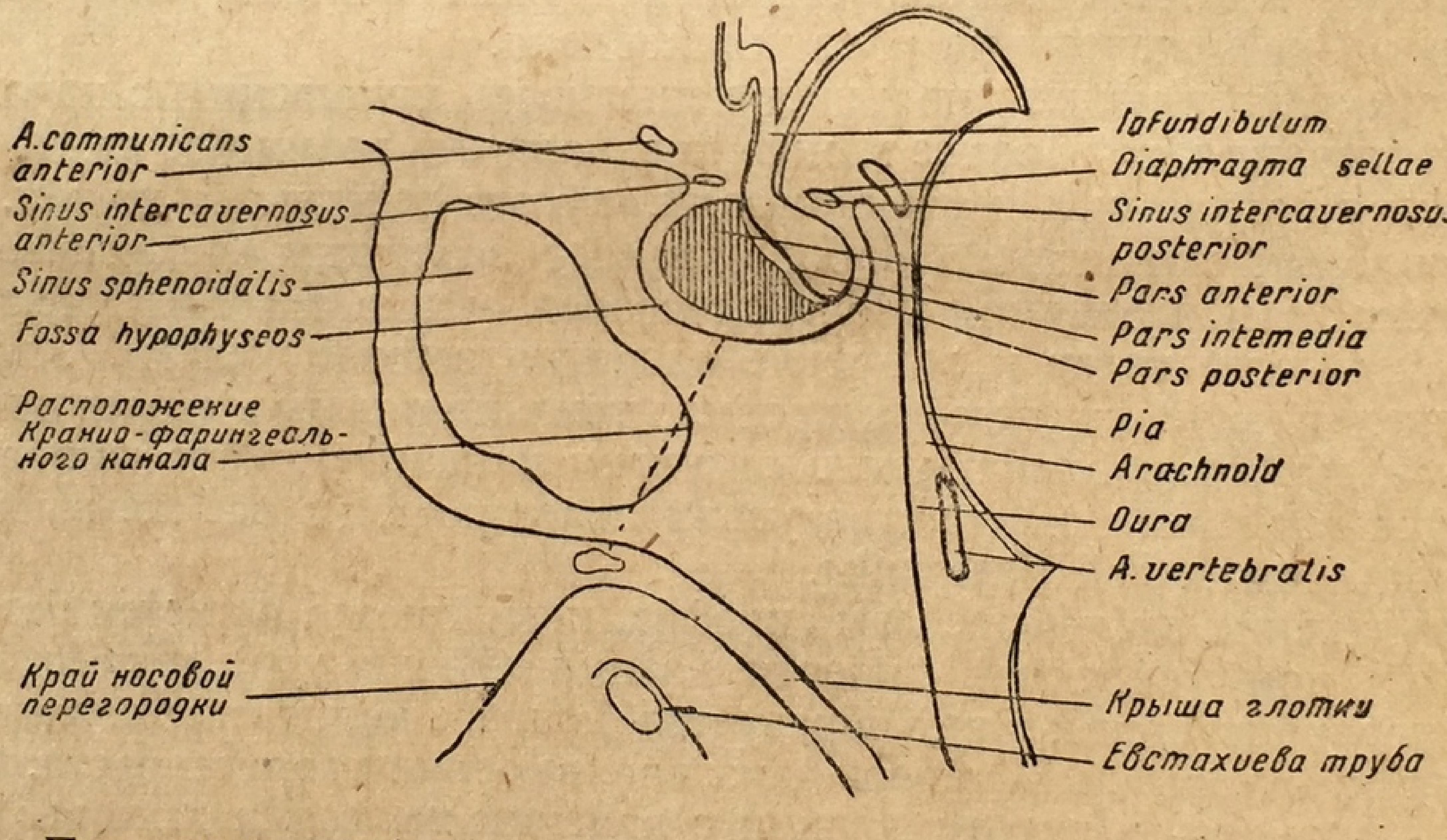

A. communicans anterior
Sinus intercavernosus anterior
Sinus sphenoidalis
Fossa hypophyseos
Расположение Кранио-фарингеального канала
Край носовой перегородки
Infundibulum
Diaphragma sellae
Sinus intercavernosus posterior
Pars anterior
Pars intemedia
Pars posterior
Pia
Arachnoid
Dura
A. vertebralis
Крыша глотки
Евстахиева труба

Рис. 28. Положение гипофиза в черепе человека. Медиально-сагитальный разрез (из Каудри).

Расмуссен указывает на соответствие между величиной гипофиза и ростом: при высоком росте соответственно увеличиваются и размеры гипофиза. Найдены и возрастные изменения. Так, принято считать, что к 25 годам гипофиз достигает максимума развития, затем размеры его некоторое время остаются постоянными и во второй половине жизни гипофиз постепенно начинает уменьшаться.

Гипофиз прилежит к основанию черепа, располагаясь в турецком седле, за исключением ствола или ножки, которая соединяет его с третьим желудочком; желудочек образует воронку, направленную к железе и называемую infundibulum. Гипофиз окружен оболочкой, происходящей от dura mater.

Приведенные рисунки 28 и 29 лучше всякого описания показывают анатомическое положение гипофиза. Из рис. 28 видно, что инфундибулярный отросток третьего желудочка, входящий в турецкое седло, покрыт оболочкой, образованной как складка твердой мозговой оболочки. Продолжаясь вентрально, эта оболочка заполняет все пространство турецкого седла, очень плотно прилегая к костям. Арахноидальная оболочка тоже принимает участие в образовании оболочки гипофиза, но в большинстве случаев, распространяясь вентрально, она только частично покрывает гипофиз. Поэтому при операции очень часто возникает опасность менингита, так как вследствие удаления гипофиза с неполной арахноидальной оболочкой может быть открыто субарахноидальное пространство.

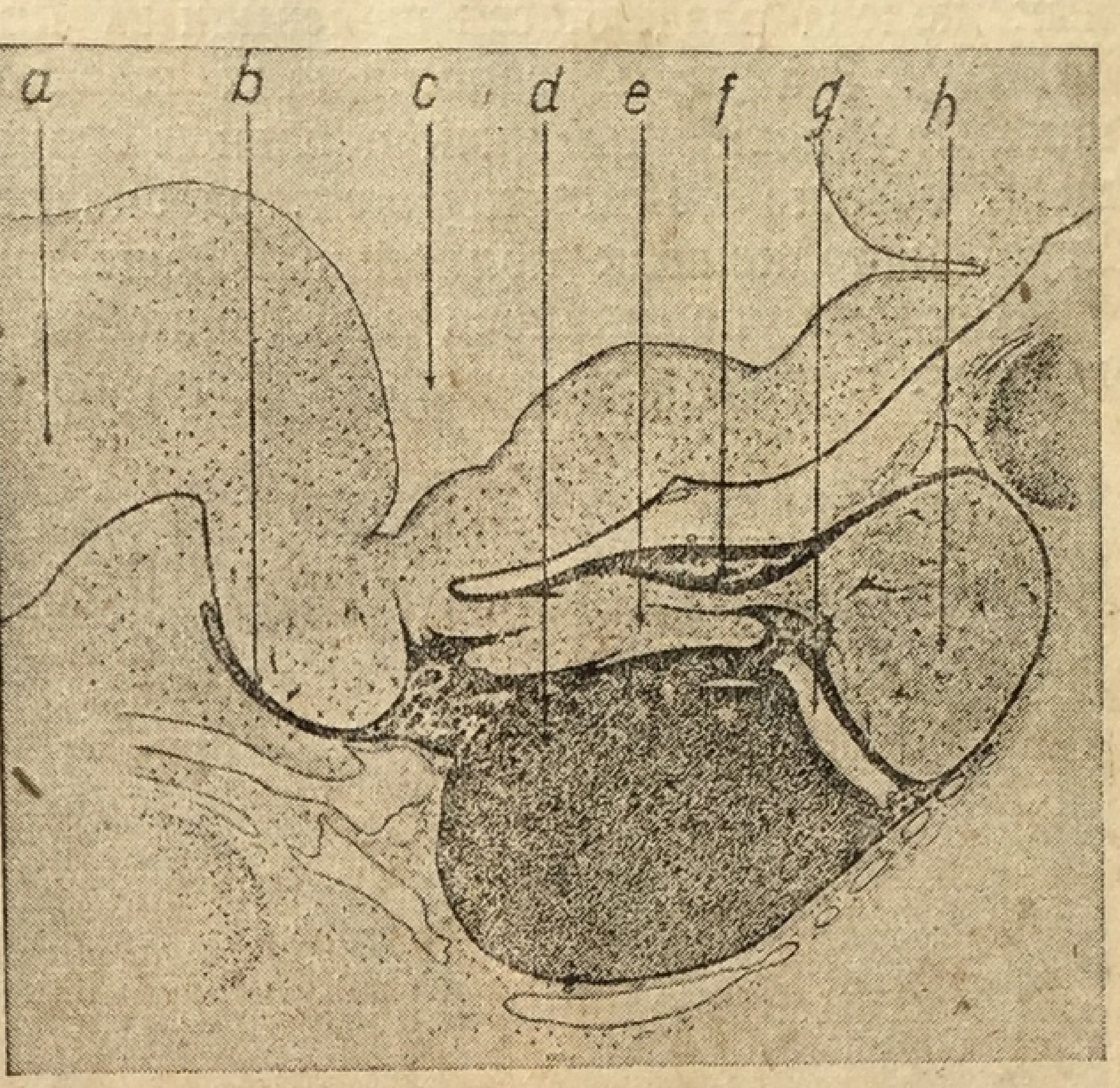


Рис. 29. Сагитальный разрез через гипофиз 5-месячного плода эмбриона человека.

a—хиазма; *b*—pars tuberalis; *c*—инфундибулярное вдавление третьего желудочка; *d*—pars anterior; *e*—шейка, соединяющая основание мозга с нервной долей; *f*—покрытая туберальным эпителием шейка; *g* — междольчатая щель; *h*—pars nervosa, отделенная от щели промежуточной долей (по Геррингу из Шарпей-Шефера).

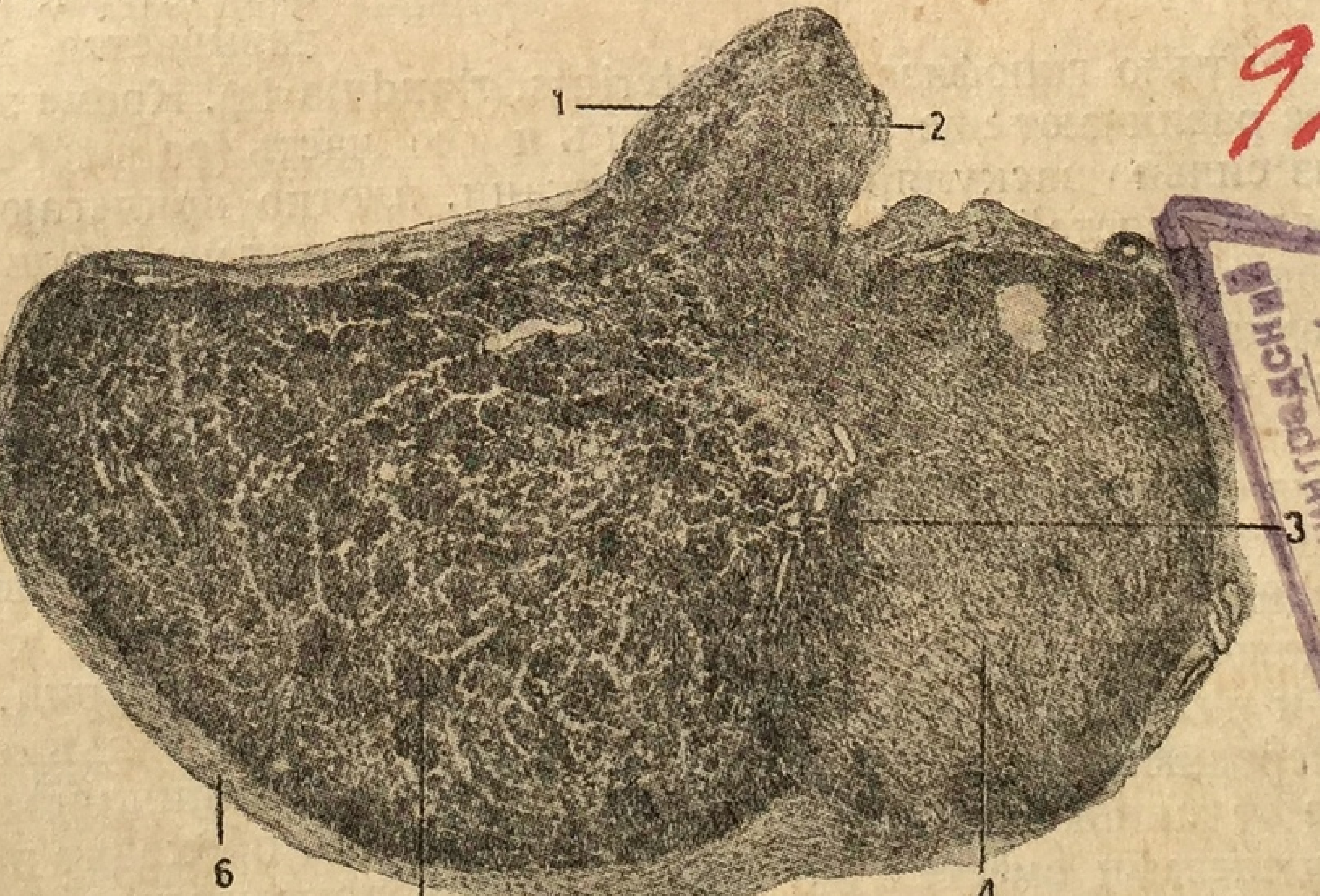


Рис. 30. Строение гипофиза взрослого (25 лет) мужчины. Разрез по средней линии.

1—pars tuberalis; *2*—ножка; *3*—pars intermedia. *4*—задняя доля pars nervosa; *5*—pars anterior; *6*—капсула. Маленькое увеличение (по Шаферу).

9215

2-й Ленинградский Медицинский Институт Советский Библиотека

В железе у вполне взрослого человека различают две доли (рис. 29, 30): переднюю и заднюю. На сагитальном срезе передняя доля ясно отличается от задней своим цветом. Она окрашена в красноватый цвет вследствие большого количества проникающих сюда сосудов, в то время как задняя зеленовато-желтого цвета вследствие скопляющегося в ее тканях пигмента. Между этими двумя долями в виде узкого эпителиального слоя можно выделить и промежуточную долю, прилежащую весьма плотно к задней доле. У большинства животных железа разделяется щелевидным пространством (fissura intraglandularis). Эта щель заполнена желтоватой жидкостью, в которой иногда находят уплотненные дискообразные структуры. У взрослого человека эта щель обычно облитерируется, разбиваясь на ряд цистообразных структур, наполненных коллоидным веществом (рис. 30).

Как уже упоминалось выше, гипофиз соединяется с дном третьего желудочка с помощью ножки, в которую вдается в виде воронки полость желудочка. Она невелика и оканчивается, подходя к железе. Стенки infundibulum состоят из нервной ткани, которая входит в состав стенки желудочка. Распространяясь в железе эта ткань входит в заднюю долю и образует здесь массу плотной волокнистой по своему строению ткани или так называемую нервную долю (pars nervosa sei infundibularis), в которой, впрочем, нервные клетки отсутствуют (рис. 29, 30).

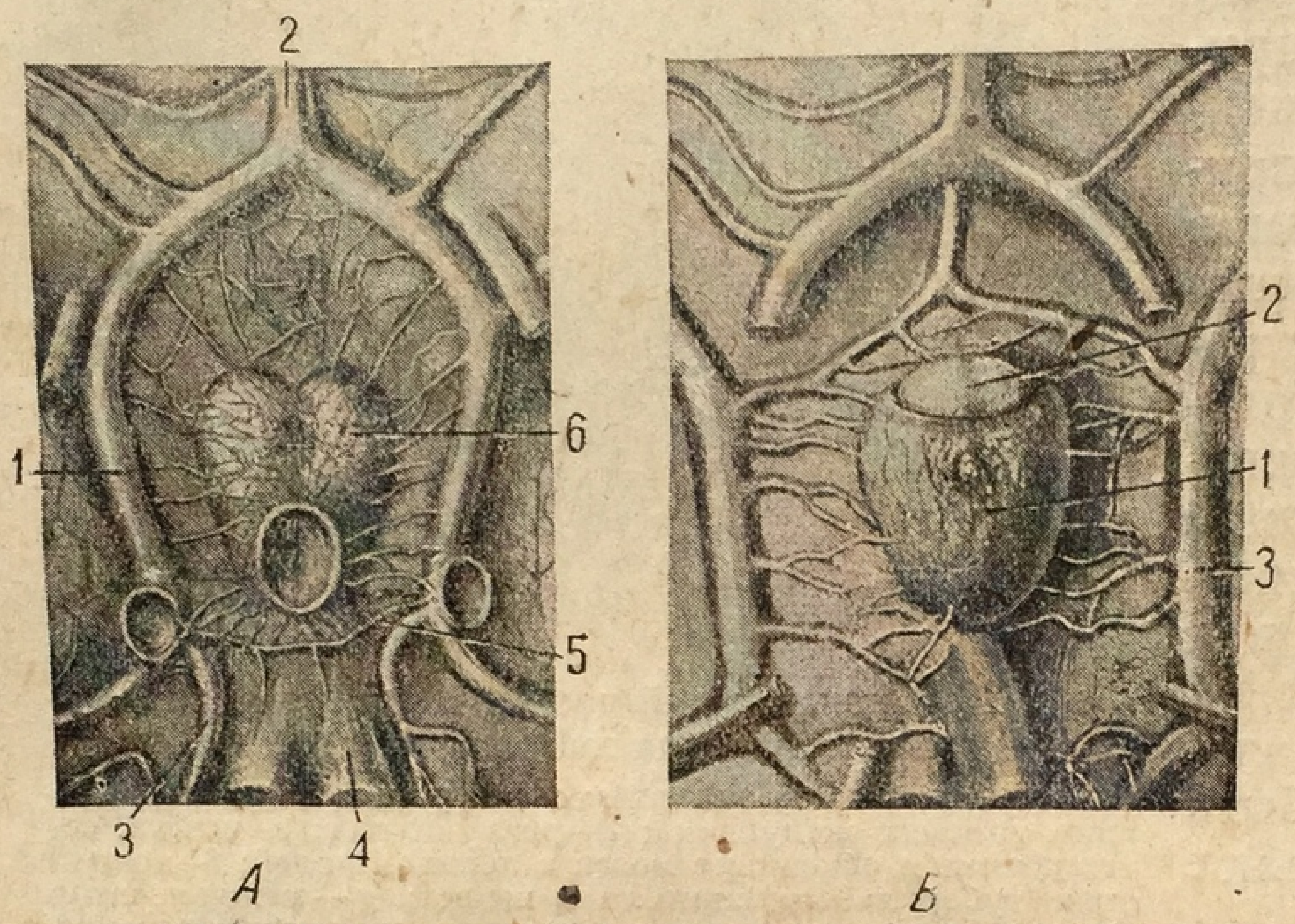


Рис. 31. Кровоснабжение гипофиза собаки.

А—артериальное снабжение при рассматривании с вентральной поверхности. *1*. Ar. communicans poster.; *2*—Art. basilaris; *3*—Art. cerebri anter.; *4*—Nr. optici; *5*—Art. communicans anter.; *6*—Corpora mamillaria. *В*.—Венозное снабжение. *1*—Pars anterior; *2*—Pars posterior; *3*—Vena basilaris.

Передняя доля образуется из эпителиальных клеток и поэтому называется железистой частью гипофиза (pars anteriors. glandularis). Кроме этих частей в гипофизе различают еще туберальную часть (pars tuberalis). Она состоит из сильно васкуляризованной ткани, плотно прилегающей к поверхности железистой части и распространяющейся от нее вдоль ножки гипофиза, покрывая tuber cinereum и прилегающую к воронке часть дна третьего желудочка. По своему строению и развитию она отличается от других частей и потому выделена как самостоятельная туберальная часть железы.

Гипофиз обильно снабжается кровью, особенно его передняя доля. Кровоснабжение осуществляется от двух источников,—от внутренних соединяющих каротидные артерии ветвей и от виллизиева кольца.

Артериолы, отходящие от внутренних каротидных артерий, проходят по ножке и подходят к обеим долям гипофиза, причем большее число их входит в переднюю долю, где они и разветвляются на капилляры. Артерии, отходящие от виллизиева кольца, опускаются вниз, проходят под шишковидными железами вместе с pia mater, которая покрывает воронку, снабжают заднюю долю и частично направляются к передней доле. У собак pars intermedia (Денди и Гетч) получает кровь тоже из виллизиева кольца, таким образом у них устанавливается коллатеральная циркуляция между передней и задней долей, вполне достаточная для компенсации в тех случаях, когда кровоснабжение той или другой доли почему-либо нарушено. Не лишено вероятности предположение, что и у человека осуществляется подобное коллатеральное кровоснабжение. Как из передней, так и из задней доли кровь выходит через многочисленные венулы; они направляются прежде всего в ножку и, выходя оттуда, соединяются в маленькие вены, которые расходятся радиально (рис. 31) и впадают в венозное кольцо, соответствующее артериальному. Это венозное кольцо образовано в кавернозных синусах, располагающихся на каждой стороне соединяющими их впереди и сзади сосудами; сосуды, соединяющие синусы сзади, впадают в v. magna Galeni.

Нужно отметить, что из сосудов, оплетающих ножку, задняя доля получает в общем незначительное количество крови, основное же кровоснабжение устанавливается через специальную срединную артерию, которая входит в нее с задней стороны. Эта артерия образована двумя слившимися сосудиками, отходящими от внутренних каротид. В нервной части гипофиза ветви этой артерии разбиваются на капиллярную сеть, более обильную в поверхностных слоях, чем в центре; отсюда же они проникают и в среднюю долю. Отток крови из задней доли происходит по срединной вене (соответствующей артерии), которая в свою очередь разделяется на две вены, идущие по обеим сторонам к боковым синусам. Такова схема кровоснабжения по Денди и Гетчу, исследованная на собаках. У человека кровоснабжение гипофиза несколько отличается от описанного. Так, Жент нашел, что в гипофиз кровь проникает только от маленьких артерий, отходящих от внутренних каротид, которые и дают дальнейшие разветвления в железе.

Лимфатические сосуды хотя и описываются многими, но существование их пока заслуженно подвергается сомнению, и поэтому о лимфатической системе гипофиза пока сказать что-либо определенное весьма трудно. Герринг, например, описывает даже лимфатические каналы в средней части, в pars tuberalis и в нервной доле, однако это, как думает Шинлед, скорее интерстициальные пространства, чем настоящие лимфатические пути. Но что лимфа, которая образуется в железе, может по таким пространствам в конце концов попасть в полость третьего желудочка, представляется весьма вероятным.

Наши знания об иннервации гипофиза так же скудны, как и об лимфоснабжении. Так, Денди утверждает, что нервы, берущие начало из каротидного симпатического сплетения проникают в гипофиз по сосудам. Это по всей вероятности чувствительные волокна, отходящие от верхнего шейного узла: они всегда безмякотные. Описывались и мякотные нервы, особенно в передней доле, однако существование их дальнейшими исследованиями не подтвердилось. Мы можем лишь отметить, что: 1) никаких ганглиозных клеток до сих пор в гипофизе не найдено и 2) волокна в задней доле представляют, главным образом, эпиндимальные волокна, а не нервные, как думал Телло.

Развитие

Впервые развитие гипофиза было описано Ратке (1838) как эпителиальное впячивание в сторону основания черепа верхней части ротовой полости. Ратке думал, что впячивается энтодерма, но позднее Бальфур, Гете и сравнительно недавно Герринг согласно показали, что впячивание, названное карманом Ратке, образуется из эктодермы. Впрочем, у низших позвоночных в его образовании может принимать участие и энтодерма.

Закладывается карман Ратке очень рано и уже на четвертой неделе приходит в соприкосновение с разрастающимся инфундибулярным впячиванием, образованным нейтральной эктодермой стенки третьего желудочка (рис. 32). Немного позднее, когда начинается разрастание обоих зачатков уже прилежащих друг к другу и напоминающих два эпителиальных мешка, происходит отделение краниальной части кармана Ратке от глотки. Отделение происходит вследствие разрастания основания черепа и развития турецкого седла. Некоторое время краниальное впячивание еще сохраняет связь с фарингеальной полостью, но вскоре оно облитерируется, и краниальная часть представляет тогда полный мешок. У эмбриона 20 мм длиной мы уже находим вполне отделившуюся краниальную часть в виде мешка, слегка уплощенного в передне-заднем направлении; впрочем, в очень редких случаях полной облитерации фарингеальной части мешка Ратке не происходит и на его месте остается полоска клеток, лежащих в субмукозе между слизистой оболочкой крыши глотки и basisphenoidale. Этот остаток называется hypophysis pharyngei; ткани его весьма склонны к неоплазмическим разрастаниям (рис. 33). В дальнейшем передняя стенка обособившегося зачатка дает начало передней доле гипофиза, а задняя развивается в среднюю часть (pars intermedia). Полость мешка либо исчезает, как, например, у человека, или же остается и во взрослом состоянии.

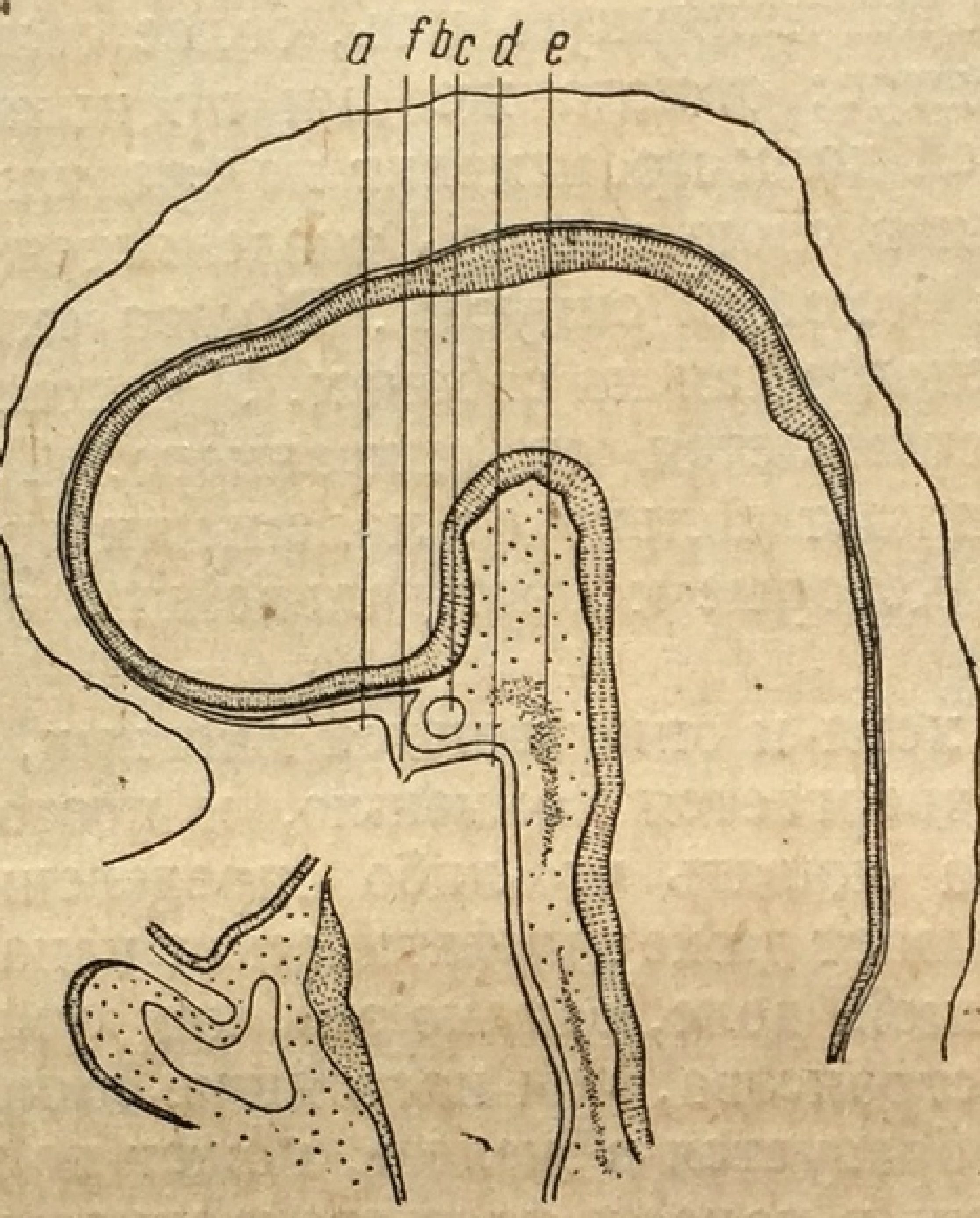


Рис. 32. Сагитальный разрез через голову 4 мм эмбриона кошки (схематический рисунок).

a—место образования кармана Ратке; *b*—часть стенки головного пузыря, откуда начинается выпячивание зачатка гипофиза; *c*—кровеносный сосуд; *d*—передний конец глотки, с так называемым карманом Сесселя; *e*—натохорда; *f*—начало глоточной перегородки (по Геррингу из Шарпей-Шефера).

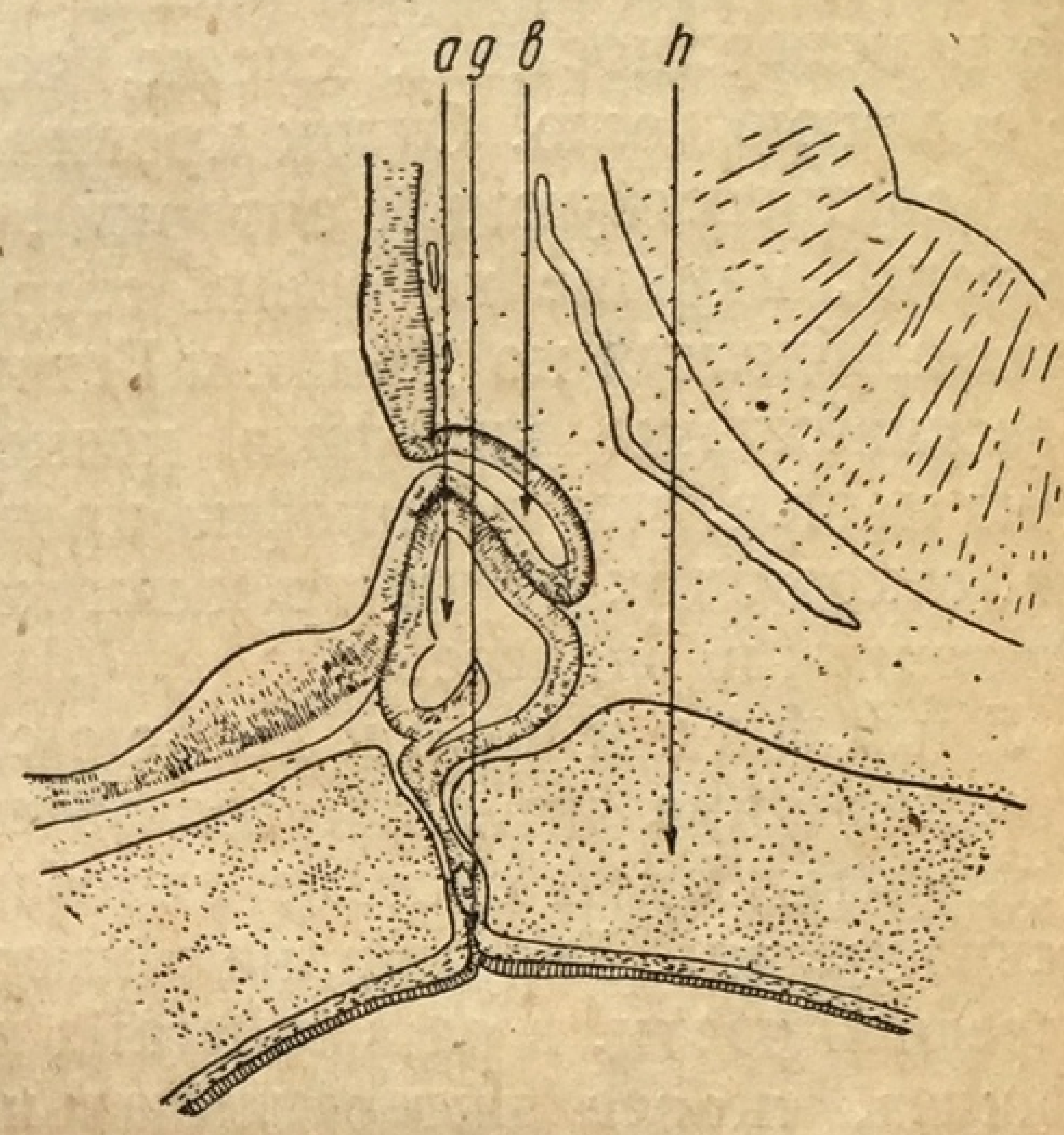


Рис. 33. Медиально-сагитальный разрез через развивающийся гипофиз 18 мм эмбриона кошки.

a—полый пузырек, образующийся в результате впячивания глоточного кармана. Из эпителия этого пузырька происходят все эпителиальные структуры гипофиза; полость дает в дальнейшем междольчатую щель; *b*—выпячивание нейральной эктодермы для образования нервной доли; *g*—эпителиальный тяж, соединяющий *a* с назобуккальной эктодермой и проходящий через отверстие в хрящевом базосфеноиде *h*.

Эпителиальные клетки передней стенки начинают усиленно размножаться и формируют целые клеточные тяжи, хорошо заметные уже на 12-й неделе развития. На 15-й неделе из тяжей образуются отдельные мешочки, напоминающие дольки желез; образующие их клетки однородны и резко базофильны. Одновременно начинают проявляться и признаки миграции клеток; в развивающуюся переднюю долю входят соединительнотканные клетки из оболочки развивающегося седла, а эпителиальные клетки задней стенки начинают отделяться и проникать в ткань инфундибулярного отростка и распространяться вверх по его поверхности, образуя pars tuberalis железы.

К моменту рождения у человека железа уже вполне сформирована и имеет полный набор соответствующих клеток, отличаясь от железы взрослого богатым содержанием коллоида в щели, разделяющей железу на две доли. Точно времени окончания формирования гипофиза мы не знаем, вероятно, гипофиз полностью бывает сформирован уже у плода, во всяком случае Льюис указывает, что у плода 125—175 мм он находил вполне развитую железу.

Задняя доля образуется в результате диференцировки инфундибулярного отростка hypothalamus и не обнаруживает никаких отклонений в своем развитии.

Таким образом, из кармана Ратке из верхней части (краниальной) образуется передняя доля и pars tuberalis, входящая в состав мозга. Срединная часть облитерируется, но на ее месте при полном окостенении черепных костей остается тонкий канал (canalis craniopharyngeus), который может (но очень редко) быть заполнен гипофизом, лежащим именно в таком канале, а не в турецком седле. Глоточная часть полностью, однако, никогда не атрофируется, она образует фарингеальный гипофиз, располагающийся по средней линии вблизи носовой перегородки и крышей глотки. У детей в этом образовании можно найти альвеолярную структуру, содержащую коллоид, а по своему клеточному составу железа напоминает переднюю долю. Она сохраняется и у взрослого, обрастая соединительной тканью; роль ее до сих пор не выяснена.

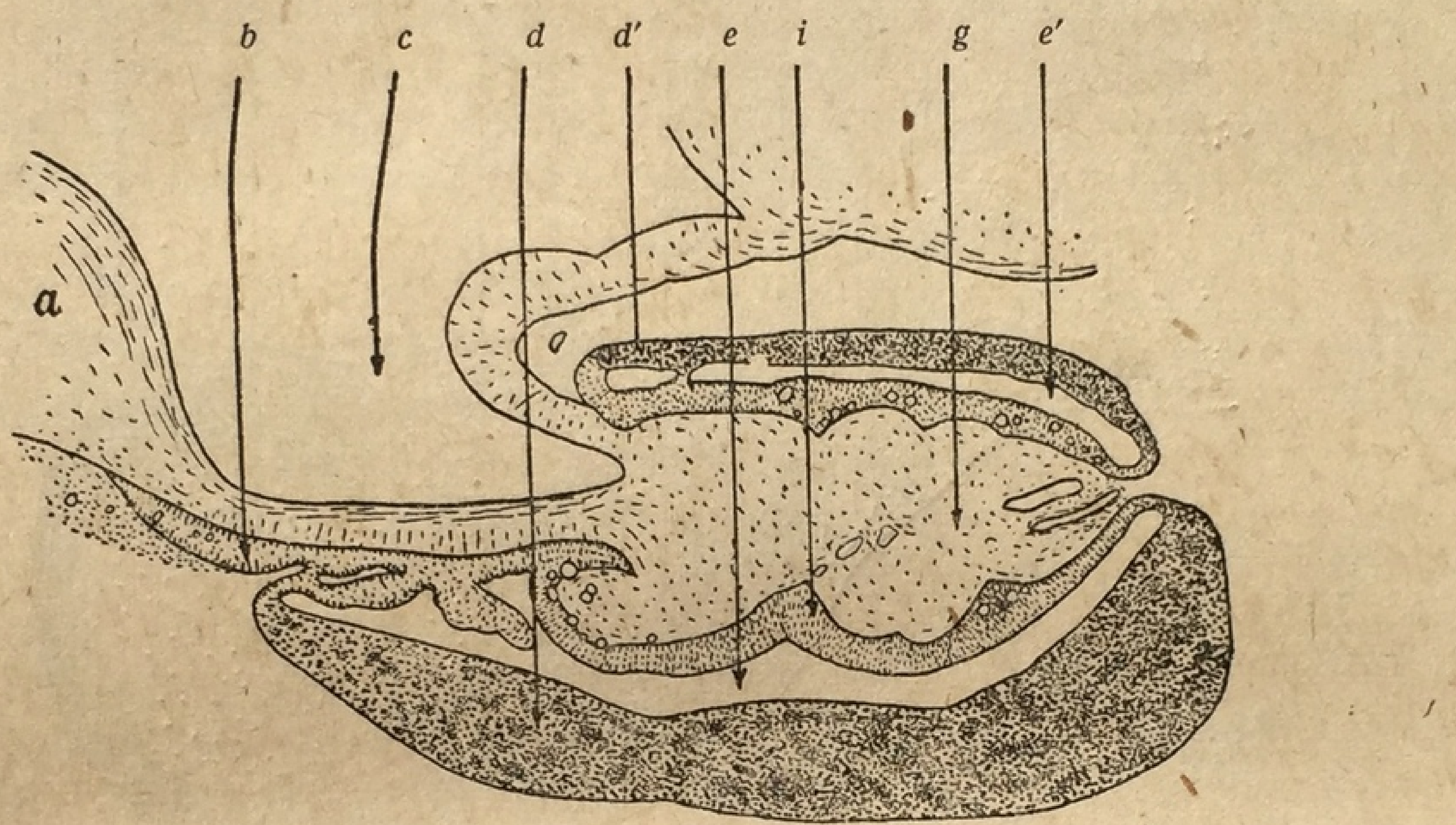


Рис. 34. Продольный разрез через гипофиз взрослой собаки:

a—chiasma opticum; *b*—pars tuberalis; *c*—третий желудочек; *d*—передняя доля (вентральная ее часть); *d'*—передняя доля (дорзальная ее часть). У собаки как передняя, так и промежуточная доля с щелью, разделяющей их, полностью окружают нервную долю, за исключением пространства, где входят и откуда выходят кровеносные сосуды; *e*, *e'*—междольчатая щель; *g*—нервная доля, *i*—промежуточная доля, плотно прилегающая к нервной доле (по Геррингу из Шарпей-Шефера).

Филогенетически гипофиз весьма старый орган, представленный у всех классов позвоночных. Наиболее интересные отношения мы находим у круглоротых. Так, у Petromyzontide он представлен полым каналом прилегающим в краниальной части к воронке, а в передней открывающимся непарным отверстием впереди глаз; у Myxinidae он открывается в переднюю часть кишечника и служит для проведения воды к жабрам. Возникает он у этих животных как углубление эктодермы между ртом и непарной обонятельной ямкой. То обстоятельство, что у Myxinidae гипофиз открывается в кишечник, дало повод (Купфер, Дорн) думать, что гипофиз представляет остаток прежней ротовой полости, а ныне функционирующий рот есть позднейшее приобретение.

Начиная с Amniota, гипофизарное впячивание соединяется с обособившейся частью воронки и входит в состав черепа. У костистых рыб, в частности у молодых Grossopterygii, гипофиз еще сохраняет связь со слизистой оболочкой рта, но у всех остальных животных эта связь не сохраняется даже и в молодом возрасте.

У амфибий гипофиз развит хорошо. Сзади он снабжен непарным выступом, стенка которого соответствует saccus vasculosus, и, вероятно, lobi inferiores. Есть указания, что как раз у амфибий к экдотермическому зачатку присоединяется и энтодермический, отделяющийся от передней части кишечника или из так называемой предротовой кишки. Однако эти данные, как и данные относительно участия энтодермы в развитии зачатка гипофиза у костистых рыб, требуют дальнейшего подтверждения. У ящериц гипофиз уже явственно разделен на два отдела, причем передний облекает задний отдел, представляющий processus infundibularis в сильно редуцированном виде. У птиц гипофиз очень близок по своему строению к гипофизу рептилий, но его задняя доля редуцирована еще больше, чем у рептилий. И, наконец, у млекопитающих гипофиз развит так, как это описано выше. Однако следует указать, что у различных млекопитающих полость воронки сохраняется по-разному; распространяясь в нервную долю она сильно варииpует даже в пределах одного и того же вида. В настоящее время в этом отношении можно выделить три типа (Герринг): тип обезьян, собак и кошек. У обезьян и человека полость воронки заканчивается в месте выхода ножки к уровню основания черепа; у собак она простирается довольно далеко в ножку, а у кошек вся центральная часть нервной доли представляет полость, соединяющуюся тонким каналом с воронкой (рис. 34, 37).

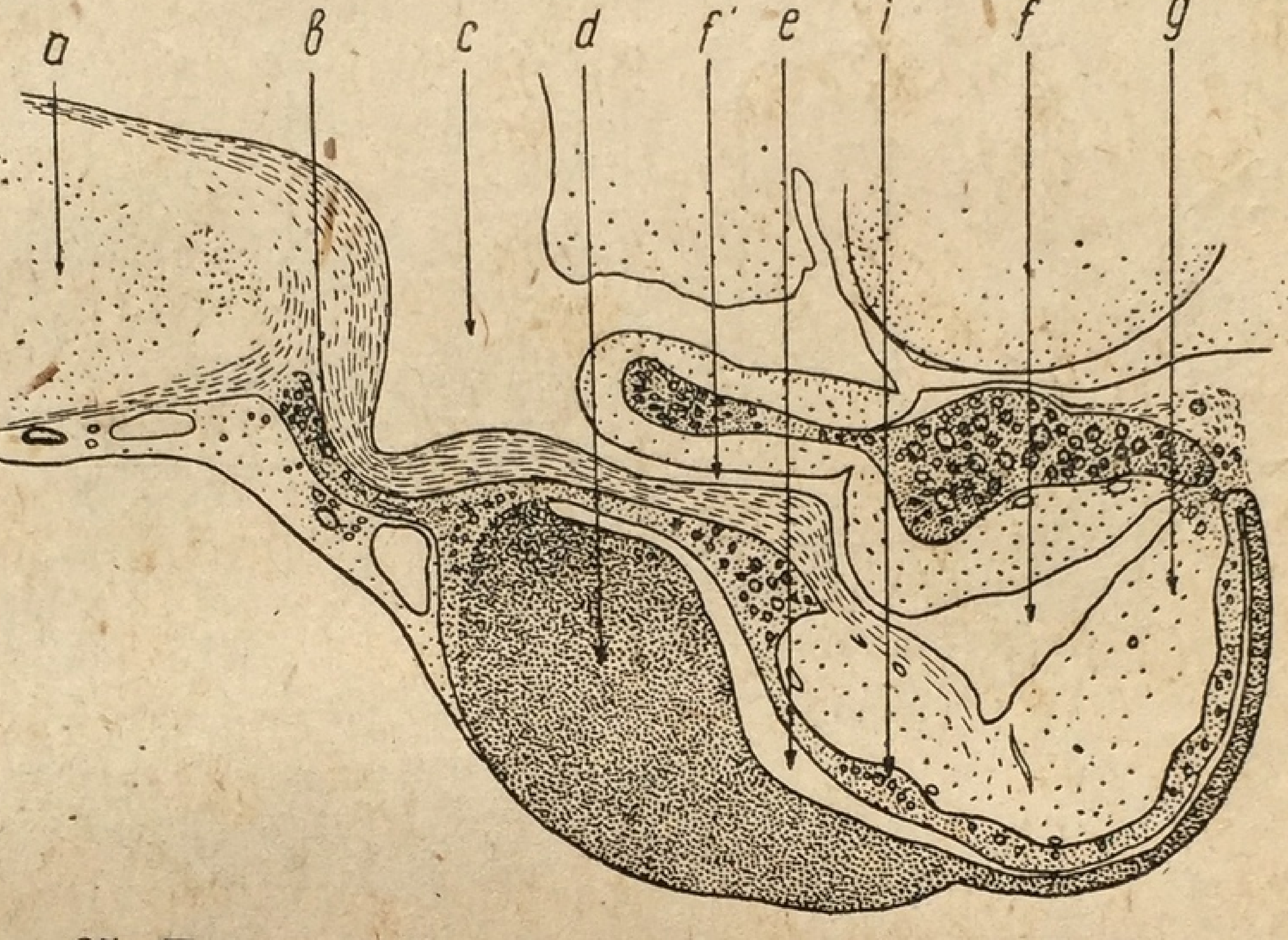


Рис. 35. Продольный разрез через гипофиз взрослой кошки.

a—chiasma optica; *b*—туберальная доля; *c*—воронка 3-го желудочка; *d*—передняя доля; *e*—междольчатая щель; *f*, *f'*—полость, продолжающаяся в нервную долю от воронки; *g*—нервная доля; *i*—промежуточная доля (по Геррингу из Шарпей-Шефера).

Гистологическое строение

Как уже было упомянуто выше, передняя доля развивается из двух зачатков и во взрослом состоянии сохраняет железистый эпителиальный характер. Гистологически передняя доля состоит большей частью из плотных тяжей эпителиальных клеток, окруженных укрепляющими их прослойками соединительнотканной стромы. Эти прослойки состоят из рыхлой соединительной ткани, образуя как бы трабекулы; продолжаясь к поверхности, они незаметно переходят в соединительную ткань, покрывающую тонким слоем переднюю долю. В расположении этих трабекулярных перегородок можно видеть, однако, некоторую правильность. На сагитальных срезах можно установить, что они радиально расходятся от двух широких пластинчатых пучков, которые распространяются по одному на каждой стороне от капсулы и входят внутрь в области ножки (рис. 36).

Строма построена по ретикулярному типу; между тонкими коллагеновыми волокнами можно видеть то соединенные в группы, то изолированные клетки. Между клеточными скоплениями, которые иногда достигают большой мощности, часто находят капельки «коллоида», окруженного клетками. В соединительнотканной строме разветвляются синусообразные тонкостенные капилляры и мелкие сосуды. Их стенки столь же тонки и находятся в таком же тесном соприкосновении с железистыми клетками, как это имеет, например, место при разветвлении капилляров в печени. Такое устройство, несомненно, облегчает обмен веществ между сосудами и клетками железы.

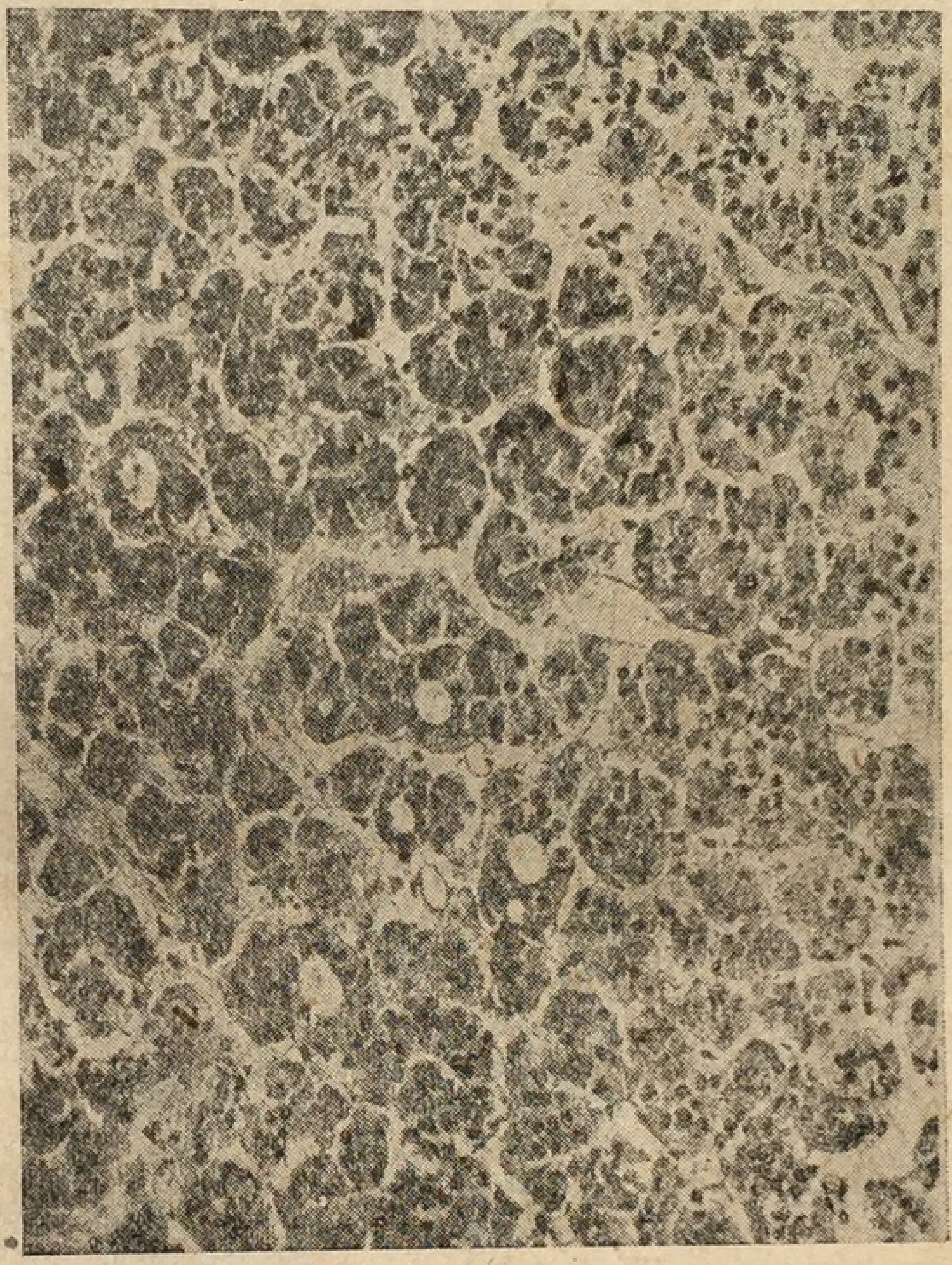


Рис. 36. Срез через переднюю долю гипофиза кошки, демонстрирующий общую микроскопическую структуру. В препарате видны капли коллоида, окруженные клетками наподобие фолликулов. Фото (по М. Койима из Шарпей-Шефера).

Применяя обычную гистологическую методику при исследовании эпителиальных тяжей передней доли млекопитающих, иногда полых вследствие накапливания внутри коллоида можно установить, что они состоят из трех резко отличающихся друг от друга типов клеток. Первый тип представлен сравнительно мелкими клетками, установить границы которых весьма трудно вследствие весьма плохой окрашиваемости их протоплазмы как кислыми, так и основными красками. Клетки этого типа поэтому в свое время были названы хромофобными. В настоящее время большинство авторов называет их главными клетками. Все остальные клетки больше главных по своим размерам; их протоплазма окрашивается или кислыми, или основными красками, в зависимости отчего и различают следующие два типа (рис. 37, 38).

Второй тип—оксифильные клетки (или эозинофильные). Это клетки то полигональной, то овоидной формы, содержащие включения в протоплазме в виде мельчайших гранул, резко окрашивающихся эозином. Ядро этих клеток округлой формы, хорошо и быстро окрашивается всеми ядерными красками. Если гранул много, то после фиксации, повидимому, вследствие слияния их, протоплазма оксифильных (эозинофильных) клеток окрашивается сплошь (рис. 37—*1*).

Третий тип—базофильные клетки. Это довольно большие клетки самой разнообразной формы, но больше всего овоидной. Протоплазма их отчетливо базофильна, кроме того, в ней удается установить присутствие мелкой базофильной зернистости. Ядра базофильных клеток округлые, менее богаты хроматином, чем ядра остальных типов, и располагаются обычно в центре клетки (рис. 36—*3*).

Эти три основных вида железистых клеток мы находим в передней доле всех животных, начиная с амфибий.

Из органоидных включений во всех трех типах описаны хондриосомы и аппарат Гольджи. Хондрисомы имеют форму коротких палочек, которые равномерно рассеяны по всей протоплазме; гольджевский же аппарат различается в зависимости от типа клеток как по характеру и компактности осмиофильной субстанции, так и по своему положению в клетках (Рейс, Уразов, Северингауз). У эозинофильных клеток аппарат Гольджи представлен продолговатой, сетчатой структурой, находимой большей частью с одной стороны ядра. Базофильные клетки имеют аппарат в виде более или менее округлого компактного тела, иногда с двумя выпячиваниями, лежащего в направлении кровеносного сосуда. И, наконец, у главных клеток аппарат по своей структуре может быть таким, как у базофильных, и таким, как у оксифильных клеток. Кроме органоидных включений большинство клеток передней доли содержит липоидные включения. У молодых животных и у человека их обычно мало, но с возрастом они заметно увеличиваются и могут быть открыты в клетках с помощью любого метода (Краус). Таков клеточный состав железистой паренхимы передней доли.

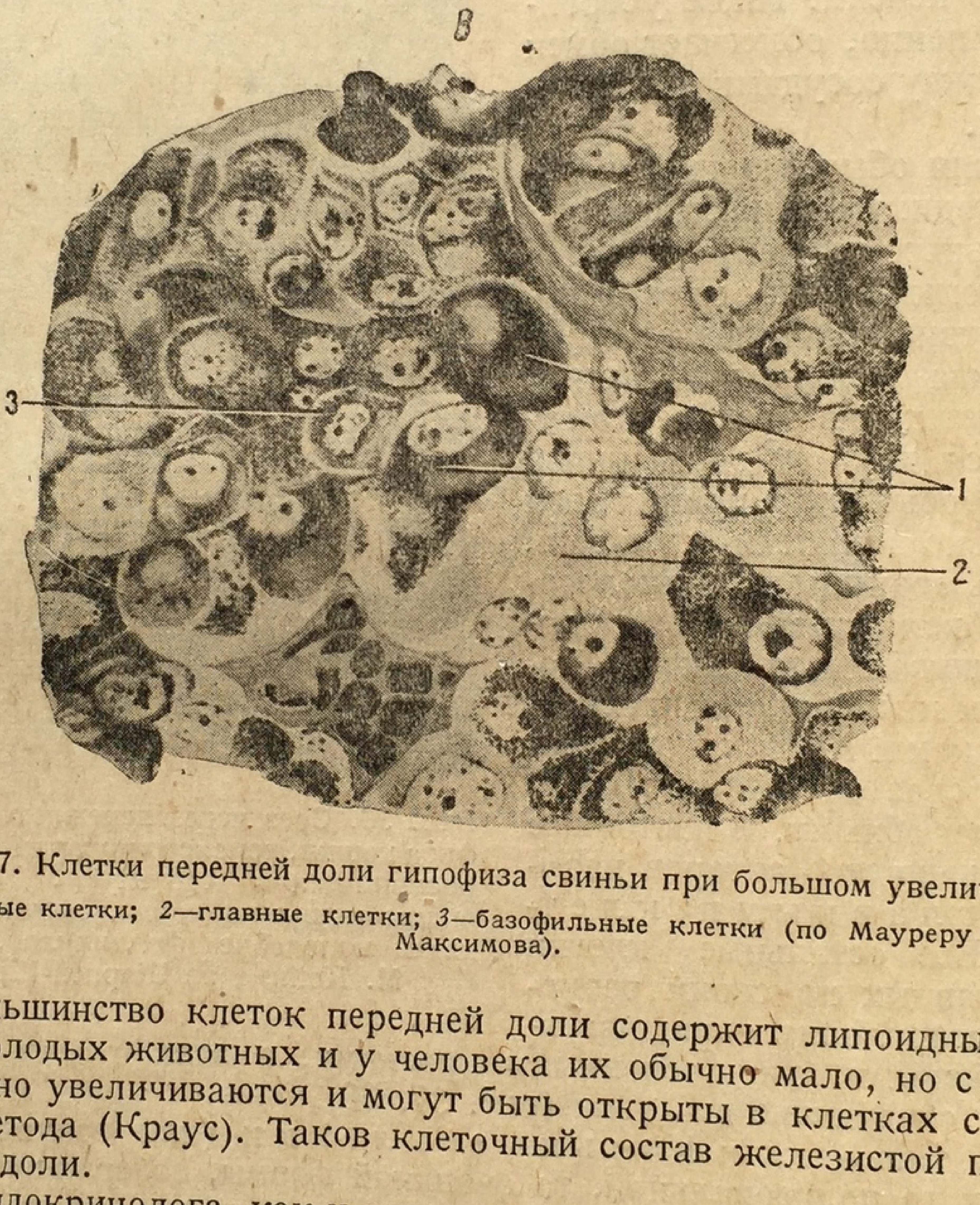


Рис. 37. Клетки передней доли гипофиза свиньи при большом увеличении.
1—оксифильные клетки; *2*—главные клетки; *3*—базофильные клетки (по Мауреру и Льюису из Максимова).

Для эндокринолога, как и для гистофизиолога вопрос об их соотношениях и диференцировке во время развития представляет большой интерес, так как без знания их соотношений и родства трудно или почти невозможно связать функциональное значение гипофиза с его структурой. К сожалению, в этом отношении достоверных данных очень мало, несмотря на то что морфологии гипофиза посвящено, особенно за последнее время, значительное количество работ.

В гистогенезе диференцировка клеток проявляется очень рано. Уже у эмбрионов человека 9—10 см в гипофизе Роффо наблюдал появление эозинофильных клеток, а у эмбрионов в 20 см имеются все три главных клеточных типа, описанных выше. У животных наблюдаются такие же соотношения: диференцировка клеток очень ранняя, хотя окончательно она появляется, повидимому, только в постэмбриональном периоде. Адиссон у эмбрионов крысы видел только один тип клеток, но к концу первого месяца жизни в передней доле появляются все основные типы. У собак (Кливленд и Вольдо) в эмбриональном периоде, кроме главных, диференцируются эозинофильные клетки и только позднее появляются базофильные клетки, увеличивающиеся в числе по мере дальнейшего развития. Этими работами в основном и ограничиваются наши знания о гистогенезе передней доли гипофиза. Несмотря на их скудость они все же позволяют установить, что первоначальная железа состоит из индиферентных клеток, из которых развиваются прежде всего главные клетки, вследствие потери зачатковыми клетками базофилии протоплазмы, возникают эозинофильные, а затем уже появляются базофильные элементы. Каково соотношение этих клеток друг с другом? Можно ли рассматривать главные клетки как сохранившийся камбиальный элемент для остальных клеток или клетки передней доли находятся в других генетических отношениях друг с другом. По этим вопросам, к сожалению, до сих пор не достигнуто единогласия.

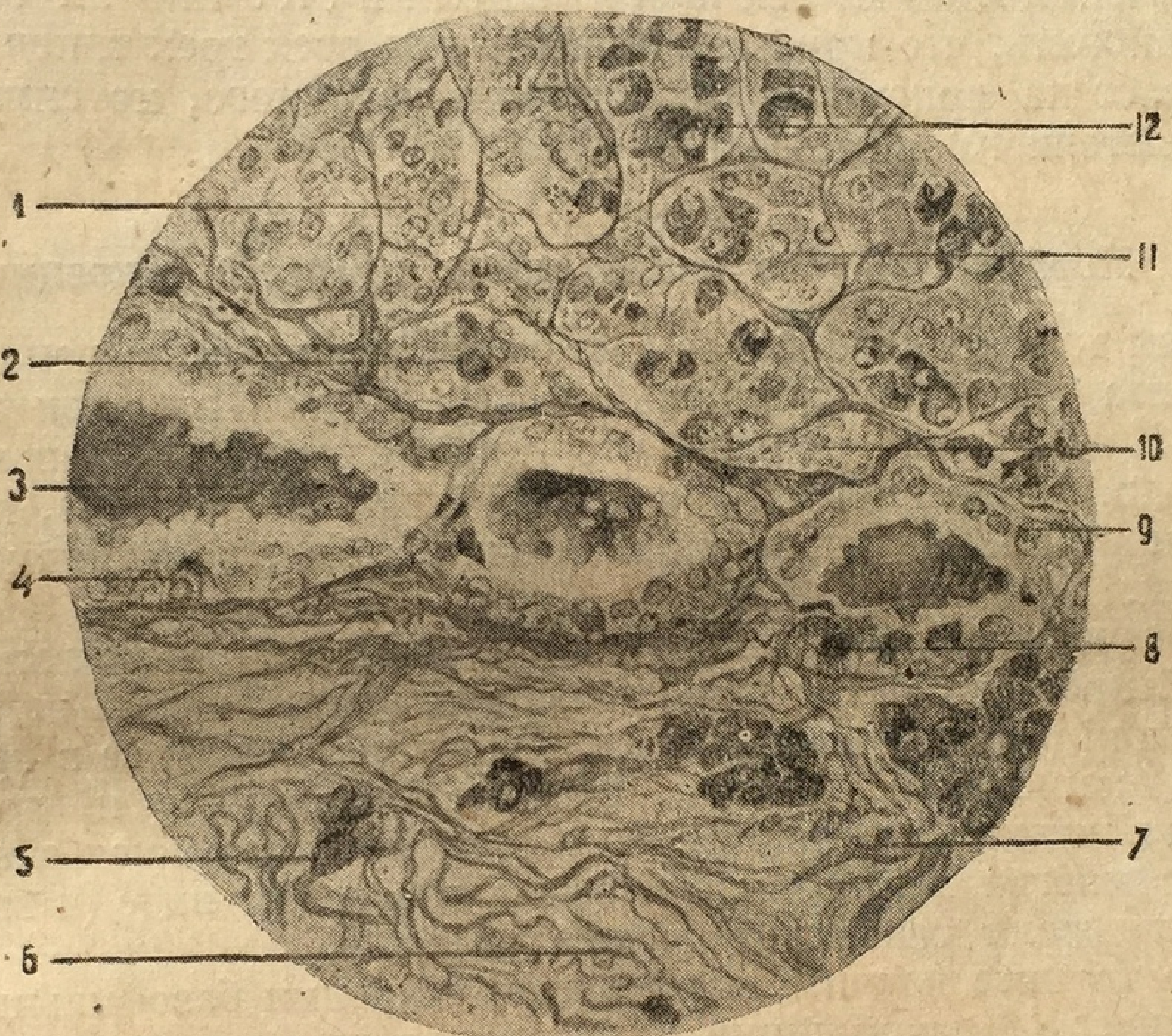


Рис. 38. Горизонтальный разрез через гипофиз человека 61 года.

Вверху—ткань передней доли, в середине пограничный слой между передней и задней долями с цистами Ратке, а за ним сильно развитая соединительная ткань. Внизу задняя доля, образованная соединительной тканью и богагой волокнами глией (6). В задней доле видны группы типичных базофильных клеток. (5) Клетки цист представлены индиферентными эпителиальными клетками (9), частично ацидофильными (11), а частично и базофильными (12), а также их начальной стадией развития (4). 1—главные клетки передней доли: 2—коллоид в фолликуле; 3—коллоид; 4—клетки, из которых развиваются базофилы; 5—базофильные клетки задней доли; 6—глиозные волокна; 7—ядра глиозных клеток в задней доле, 8—базофильные клетки цист; 10—кровеносный сосуд; 11—ацидофильные и (12) базофильные клетки передней доли (по Берблингеру и Бургдорфу).

Одни исследователи (Бенда, Сан-Реми, Стюарт, Коллин и др.) считают, что передняя доля состоит в действительности из одного типа «главных» клеток; наблюдаемые же нами эозинофильные и базофильные клетки представляют только различные морфологические выражения секреторных процессов, а не являются специфическими элементами, возникшими в развитии как качественно обособленные ряды. Главным защитником этого взгляда является Коллин, который описывал превращение хромофильных клеток после окончания секреторного цикла в главные клетки.

Бо́льшим успехом пользуется другая точка зрения, впервые высказанная Краусом и впоследствии поддержанная многими исследователями

(Часовников, Обросов, Затворницкая и др.). Эти авторы установили, что главные клетки по существу представляют камбиальные элементы, из которых могут образовываться то эозинофильные, то базофильные клетки; как эозинофильные, так и базофильные клетки смогут вновь превращаться в главные, но переходить друг в друга, как это допускал, например, Коллин, они уже ни при каких условиях не могут. Положение аппарата Гольджи, о котором мы упоминали выше и который, как мы знаем типичен для эозинофильных и базофильных клеток, тоже говорит скорее за самостоятельность этих типов клеток гипофиза, чем за различные фазы секреции.

При изучении ядер клеток передней доли и особенно их объема (Кан) можно установить, что кривые вариаций для всех трех типов одинаковы, что указывает на присутствие в гипофизе основного, но сильно изменяющегося клеточного материала.

Морфологические изменения в процессе секреции

Передняя доля. К сожалению достоверных данных по вопросам секреции гипофиза далеко недостаточно, чтобы считать их окончательно решенными. Можно лишь сказать, что главные клетки (Уразов, Адиссон, Обросов и др.), повидимому, не выделяют никаких секретов, присутствие которых в протоплазме или же их выделение мы могли бы установить морфологически.

Секретирующими клетками являются только эозинофильные и базофильные. Секреторная деятельность первых выражается в накапливании эозинофильной (ацидофильной) субстанции и выделении ее в прилежащие к клеткам капилляры (Коллин, Стюарт, Часовников и др.). Секрет выделяется в жидком виде (в виде капель, просачивающихся сквозь протоплазму), но иногда может выделяться и в твердом виде (в виде зерен), как это описывают различные исследователи.

Гораздо труднее изучить морфологию секреции базофильных клеток. Кроме типической грануляции в базофильных клетках мы наблюдаем накапливание и ацидофильных зерен или гранулярных субстанций и образование вакуолей, наполненных коллоидом. Нет никакого сомнения в том, что часть секреторных веществ выделяется клетками в капиллярные и синусоидные пространства, лежащие в строме железы, с другой стороны, имеются доказательства, что коллоид, накапливающийся у базофилов, отделяется (вне зависимости от того, куда он выделится—в строму или между железистыми клетками) вместе с протоплазмой клетки, т. е. по голокриновому типу секреции (Коллин).

Этот коллоид частично попадает в кровяные капилляры, но большая его часть (как доказывает Коллин и его ученики Флорентен, Друзе и др.), постепенно перемещаясь через ткань задней доли и воронки, достигает серого бугра или же просачивается через дно воронки и проникает в третий желудочек, а оттуда в спинномозговую жидкость. Этот путь может иметь большое значение при воздействии инкретов передней доли на отдельные нервные центры. Недавно Люке обнаружил в спинномозговой жидкости инкреты, по своему действию сходные с инкретами передней доли.

Вопрос о состоянии гипер- или соответственно гипофункции передней доли не может быть разрешен так просто, как в отношении щитовидной или паращитовидной железы. Это и понятно, так как передняя доля вырабатывает по подсчету Ивенса (1933) 12 специфических гормонов и, как мы знаем, служит стимулятором почти для всех эндокринных желез, являясь «мотором» половых желез (Цондек), щитовидной и паращитовидной, островков Лангерганса, коры надпочечников и т. д. (Смис, Эванс, Гуссей, Ансельмино и др.). Поэтому, касаясь гистофизиологии этой железы, мы не можем говорить об общем состоянии гипер- или гипофункции, а прежде всего должны попытаться установить, какие клетки выделяют тот или иной гормон и какие морфологические изменения происходят в передней доле при нарушении нормальной взаимосвязи с другими железами, управление которыми осуществляется передней долей.

После замечательных открытий Цондека (1926—1928), доказавшего путем имплантации неполовозрелым мышам стимулирующее действие передней доли на половые гонады и затем выделившего из мочи беременных это деятельное начало в двух формах (пролан А, вызывающий созревание фолликулов, и пролан В, вызывающий их лютеинизацию), возник вопрос, какие клетки выделяют это гонадотропное вещество. Разрешить этот вопрос оказалось не так легко. Гиперпроланизация, т. е. наводнение организма проланом, вызывала как правило ускоренное созревание, но не сказывалась сколько-нибудь заметно на структуре гипофиза. Другими словами, вводя животному пролан, морфологически никаких изменений, указывающих на проявление гипофункционального состояния клеточных комплексов, получить не удается. Поэтому для решения поставленного вопроса пришлось обратиться к изучению передней доли у кастратов в расчете, что при удалении гонад в гипофизе должен накапливаться в большом количестве пролан, не потребляемый для стимуляции отсутствующих гонад. С другой стороны, уже давно было известно (Фишер, 1905), что у кастратов гипофиз увеличивается и в нем появляются большие клетки с вакуолизованной протоплазмой, которые Захерлом были описаны как типичные клетки кастрации (рис. 39, 40). Когда эти клетки кастрации были изучены подробней, было установлено, что они представляют гипертрофированные базофилы (Адиссон, Нукарайя, Шенк, Штейн), число которых незначительно возрастает. Если принять во внимание, что гипофиз кастратов обнаруживает при имплантации более значительное гонадотропное действие, чем гипофиз нормальных животных, то напрашивается предположение, что базофильные клетки действительно представляют тот морфологический субстрат, в котором как раз и происходит образование гонадотропных начал. Еще более убеди-

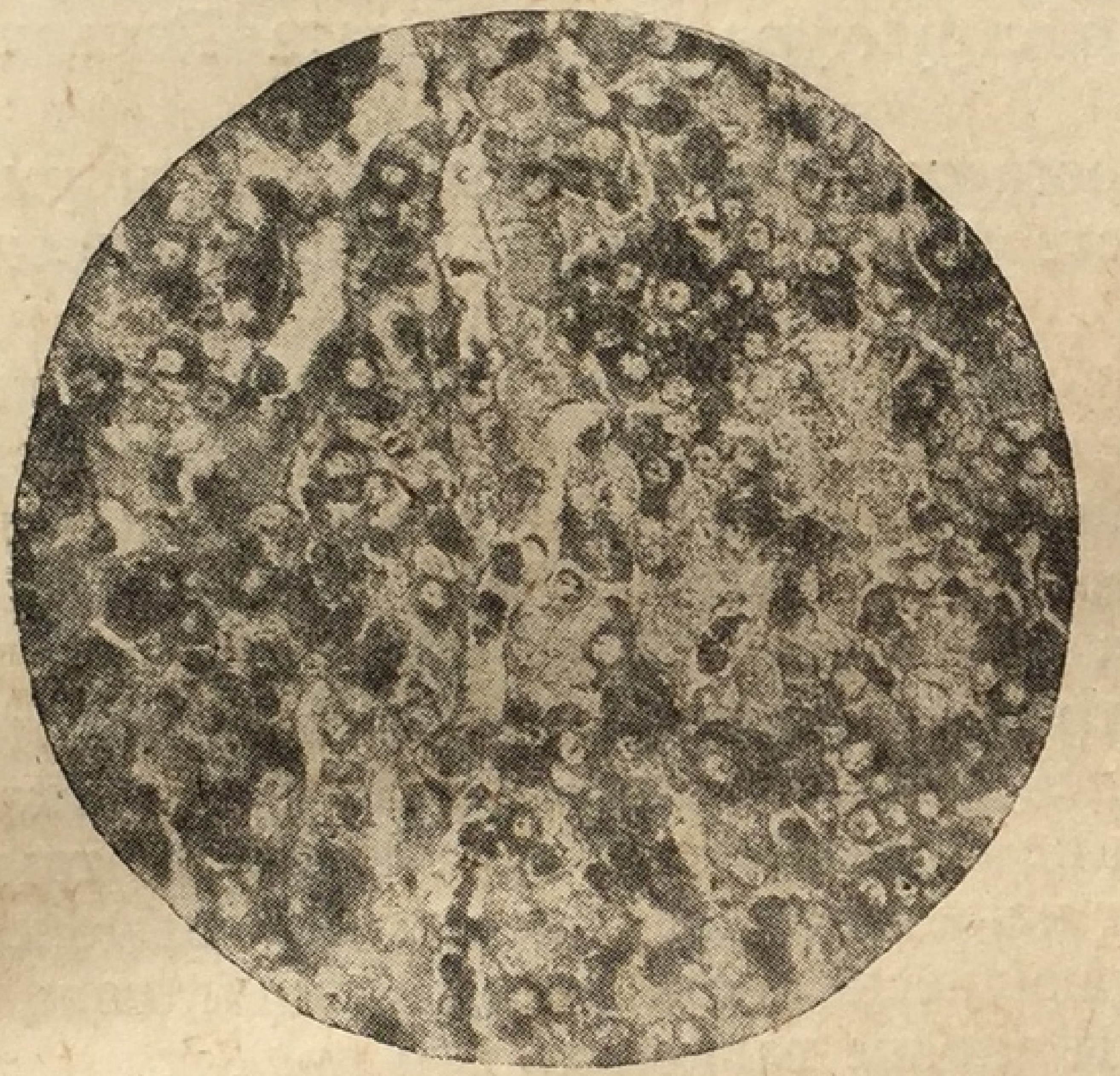


Рис. 39. Микроскопическая структура нормального гипофиза крысы. Темные— окрашенные фуксином ацидофильные клетки.

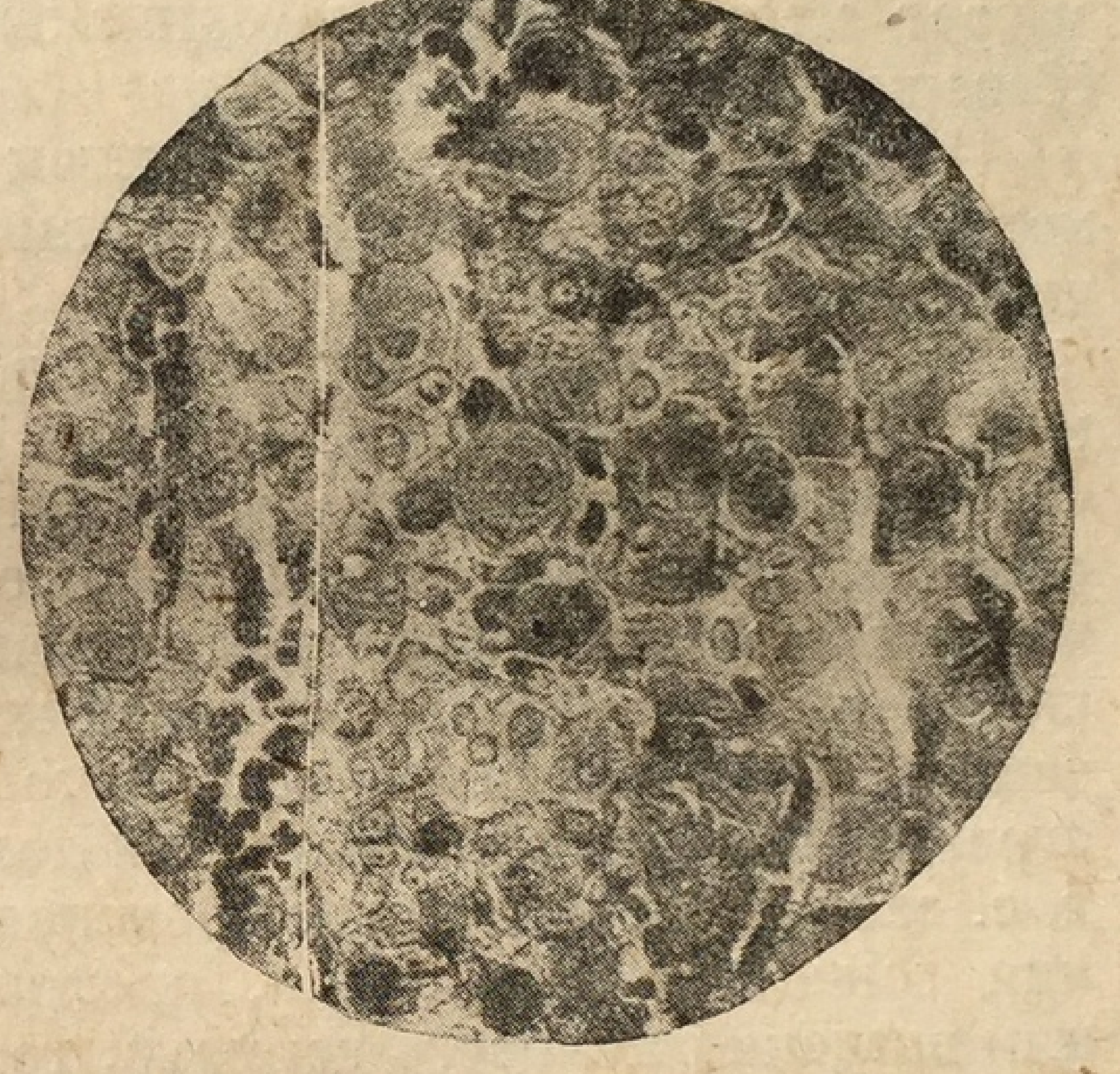


Рис. 40. Гипофиз кастрированного самца на 75-й день после начала кастрации. Типичный вид клеток «кастрации». Фото Лебедевой.

тельные данные представлены в недавно появившемся исследовании Эллисона и Вольфа.

Этими авторами были обследованы гипофизы у 100 кастрированных крыс, после 5, 10, 15, 20, 30, 50, 90, 120, 180—500-го дня кастрации с подсчетом клеточного материала передней доли.

Наблюдения показали, что до 30-го дня число базофильных клеток увеличивается с 4,6% в норме до 14,2%. В первые дни (до 5-го) они обычно теряют свои грануляции, которые после 5-го дня начинают появляться вновь. После 30-го дня в базофилах начинают проявляться вакуоли и клетки постепенно принимают вид типичных клеток кастрации, а вместе с тем начинает значительно уменьшаться число базофилов. Так, подсчет клеток на 31-й день кастрации показал, что базофилов имеется 14,2%, клеток кастрации 0,9%, а на 80-й—базофилов 8,2%, клеток кастрации 13,0%. Таким образом эти исследования совершенно точно установили, что клетки кастрации происходят из базофильных элементов, на что указывает между прочим и одинаковая структура их аппарата Гольджи (Северингауз).

Число эозинофильных клеток остается всегда близким к норме, хотя в начальных стадиях количество их как будто немного увеличивается.

Таковы изменения в передней доле после кастрации. Обратимы ли они или, раз образовавшись, они уже не могут притти к норме? Оказалось, что изменения вполне и легко обратимы. При длительном введении кастрированным самкам крыс женского гормона (Хольвейг и Дорн) микроскопически гипофиз делается неотличимым от нормы. Тот же результат получается и при имплантации гонад кастратам, причем если имплантировать гонады (Нельсон) через несколько дней после кастрации, типичной «кастрационной» картины передней доли не развивается вовсе. Если это так, т. е. если после кастрации происходит накапливание и повышение выделения гонадотропных начал, прекращающиеся после имплантации гонад или введения полового гормона, то мы вправе толковать эти явления как задержку выработки гонадотропных начал со стороны гонад. А так как при таких опытах в передней доле не образуется больше кастрационных клеток и число базофилов приходит к норме, а одновременно падает и гонадостимулирующая деятельность передней доли, то это дает нам право с большей уверенностью предполагать, что базофильные элементы как раз и представляют те клетки, в которых происходит выработка гонадотропных начал[1].

Какое отношение к гонадотропным началам имеют эозинофилы, до сих пор не решено. Хотя Цондек, Кан и др. отмечали у кастрированных женщин, лошадей, быка и собаки увеличение число эозинофилов, но прямых достаточно убедительных опытов до сих пор еще ни кем не было поставлено. Кроме того надо иметь в виду, что у ряда других животных число эозинофилов, как это отмечают Симпсон и Вольдо, остается после кастрации неизмененным.

---

[1] Мы все время говорим о гонадотропных началах, а не о пролане. Дело в том, что совсем недавно Ивенс с сотрудниками установил, что один только пролан не восстанавливает дегенеративных изменений в гонадах гипофизектомированных животных; у самцов восстанавливаются только семенные пузырьки и интерстициальная ткань. При добавлении же экстрактов из передней доли происходит полное восстановление сперматогенеза.

Далее усиление действия пролана вместе с экстрактом из гипофиза можно видеть и на стимулирующем действии пролана, и на досрочном созревании гонад неполовозрелых животных, и на увеличении веса гонад нормальных самок и т. д. (Ивенс, Фрейд и др.).

Основываясь на подобных наблюдениях, Ивенс приходит к мысли, что гонадотропное действие слагается из двух факторов—пролана, действующего на внутрисекреторную функцию гонад и «синергиста», усиливающего действия пролана и стимулирующего созревание генеративных клеток.

Изменения в гипофизе при половых циклах и беременности. Одновременно с определением клеток, выделяющих гонадотропную субстанцию, не лишним будет коснуться вопроса и о циклических изменениях, наблюдаемых при беременности. Еще задолго до открытия гонадотропной функции передней доли указывалось, что во время беременности гистоструктура передней доли изменяется вследствие увеличения базофильных клеток и появления больших вакуолистых клеток, названных клетками беременности (Эрдгейм и Штумме, 1909).

В связи с открытием Цондека, установившего, что во время беременности организм женщины наводняется проланом, выделяемым в большом количестве с мочой (откуда его можно извлечь в достаточном количестве), и главным образом в связи с точным установлением факта регуляции деятельности гонад передней долей вопрос о гистоструктуре передней доли при циклических изменениях у самок и ее изменениях во время беременности вновь приобрел большой интерес. Можно было думать, что факт переполнения организма проланом, происходящего вследствие отсутствия торможения со стороны гонад во время беременности, даст нам возможность более подробно исследовать клетки, выделяющие гонадотропную субстанцию, и в частности найти морфологические субстраты для начала течки и факторов лютеинизации.

Очень подробно переднюю долю различных животных соответственно различным стадиям цикла обследовали Кливленд, Вольф и Кемпебл (собаки, свинки и крысы). Прежде всего можно было установить, что у различных животных железа изменяется по-разному, что, вероятно, зависит от самого характера течкового цикла. Так, у собаки количество эозинофилов в лютеиновой фазе понижается до 42% против 50% во время течки и появляются особые базофильные клетки с накапливающимися в их протоплазме оранжевыми гранулами.

У крыс во время течки число эозинофилов остается тем же, но среди них всегда можно найти дегенеративные формы и молодые клетки— указание на то, что при этом происходят какие-то сдвиги в их метаболизме. Базофильные клетки тоже не изменяются в количестве, но во время течки у них уменьшается характерная грануляция, которая появляется вновь в стадии покоя.

Сопоставляя обеднение базофилов грануляцией и наиболее интенсивное снабжение гонадотропными началами организма во время течки, можно заключить, что секреция базофилов связана с гонадотропным веществом

Что касается эозинофилов, то, повидимому, их изменения зависят от характера цикла. У собак лютеиновую фазу от течки отделяет период в несколько месяцев, у крыс же лютеиновой фазы нет вовсе; поэтому у них нет и таких количественных изменений, которые мы наблюдаем у собак.

Эти находки заставляют нас предполагать, что гормон, стимулирующий созревание и разрыв фолликулов, связан с базофильными клетками, а эозинофилы имеют, повидимому, какое-то отношение к лютеинизации; возможно, что они выделяют необходимые для нее вещества.

Так обстоит дело с течковым циклом, при котором мы таким образом находим довольно полное соответствие между морфологическими изменениями и функцией передней доли. Относительно менструального цикла мы пока не имеем никаких данных.

Можно было ожидать, что при беременности изменения будут проявляться еще яснее, тем более, что специфические «клетки беременности» описывались уже давно. Но так как никаких точных количественных подсчетов всех клеточных элементов не производилось, то во взглядах как на природу этих клеток, так и на их происхождение в литературе имелись некоторые разногласия вследствие того субъективизма в оценке, который мы находим у каждого отдельного автора. Точные исследования на большом материале с подсчетом огромного количества клеток появились только в последние годы. Согласно новейшим данным Вольфа и Кливленда, исследовавших переднюю долю гипофиза беременных крыс, можно считать установленным, что в первой трети беременности число эозинофильных клеток немного уменьшается (с 32,7% при течке до 26,9%), главные же клетки при этом увеличиваются с 62% при течке до 69,6%. Во второй и третьей стадии число эозинофилов снова возрастает до нормы, и соответственно уменьшается число главных клеток.

Базофильные клетки в первой стадии не обнаруживают изменений, но во второй и третьей стадии появляются базофильные клетки с гранулированной протоплазмой (до 3,7%). Негранулированные базофильные клетки исчезают уже на 3-й день беременности с тем, чтобы вновь появиться к 20-му дню, т. е. непосредственно перед родами. Таким образом морфологическая картина передней доли конца беременности весьма напоминает картину в предтечковой стадии, когда базофильные клетки усиленно выделяя секрет, становятся бледноголубыми. Это объясняется тем, что у крысы сразу же после родов наступает течка и гипофиз в конце беременности подготавливается к ней.

При исследовании объема и веса гипофиза крыс на большом статистическом материале ни в отношении среднего веса всего гипофиза, ни в отношении веса отдельных его частей, и, наконец, в отношении клеточных элементов (для каждой из 40 опытных желез просчитывалось по 8 000 клеток) никаких резких отклонений Штейном тоже не было обнаружено. Из всех этих опытов для нас особенно важно то, что при точном статистическом методе никаких особых «клеток беременности» не обнаружено. Это ставит под сомнение нахождение этих клеток у других животных. Возможно, что под «клетками беременности» описывались либо гипертрофированные базофильные элементы, выделившие свой секрет, либо же измененные базофильные клетки, что как раз наблюдалось Кливлендом у беременных крыс[1] в случае сильной лютеинизации яичника.

Какие же выводы мы можем сделать из приведенных наблюдений? Вывод один и весьма определенный. Во время переполнения проланом организма беременной самки по морфологическому строению установить какое-либо усиление функции передней доли не удается. Больше того, передняя доля, повидимому, значительно снижает выработку гонадотропных субстанций (Цондек), особенно у коров и свиней. Следовательно, увеличение количества пролана в моче беременных обусловливается не передней долей, а плацентой. Так представляются нам циклические изменения и так разрешается вопрос о морфологическом субстрате, выделяющем из гипофиза гонадотропные начала.

Перейдем теперь к дальнейшим попыткам установить функциональное значение клеток передней доли.

Гормон роста. Участие передней доли в явлениях роста предполагалось давно. Так патологи при акромегалии находили обычно в гипофизе эозинофильные аденомы, после хирургического удаления которых явления акромегалии частично снимались. Недавно гормон роста был выделен Ивенсом и Симпсоном в чистом виде, и при проверке его на животных (крысах) он оказался весьма деятельным, при инъекциях заметно увеличивающим рост опытных животных по сравнению с контрольными. Ивенс и Симпсон предполагают, что этот гормон выделяется эозинофильными клетками. В самом деле, если экспериментировать с передней долей быка, где эозинофильные клетки расположены по периферии, а базофильные в центре, то, извлекая экстракты только из периферических зон передней доли, можно получить весьма деятельный экстракт, во всяком случае более деятельный, чем экстракты из центральных частей. Эти наблюдения, а также ряд клинических данных заставляют нас предполагать, что гормон роста выделяется эозинофильными клетками передней доли, но, конечно, утверждать это столь же уверенно, как и для гонадотропной субстанции, мы пока не можем.

---

[1] Надо иметь в виду, что при введении животным экстрактов из мочи беременных в гипофизе тоже появляются большие пузырчатые базофильные клетки (Гатериус и др.), но как раз при этих инъекциях очень быстро наступает лютеинизация. Кроме того, появление этих клеток в передней доле можно вызвать, вводя животному белок (Флорентен) или пилокарпин (Затворницкая и Зимницкий).

Другие начала, выделяемые передней долей. Если мы не можем с достаточной уверенностью считать эозинофильные клетки морфологическим субстратом гормона роста, то еще меньше у нас данных в отношении остальных инкреторных начал, выделяемых передней долей.

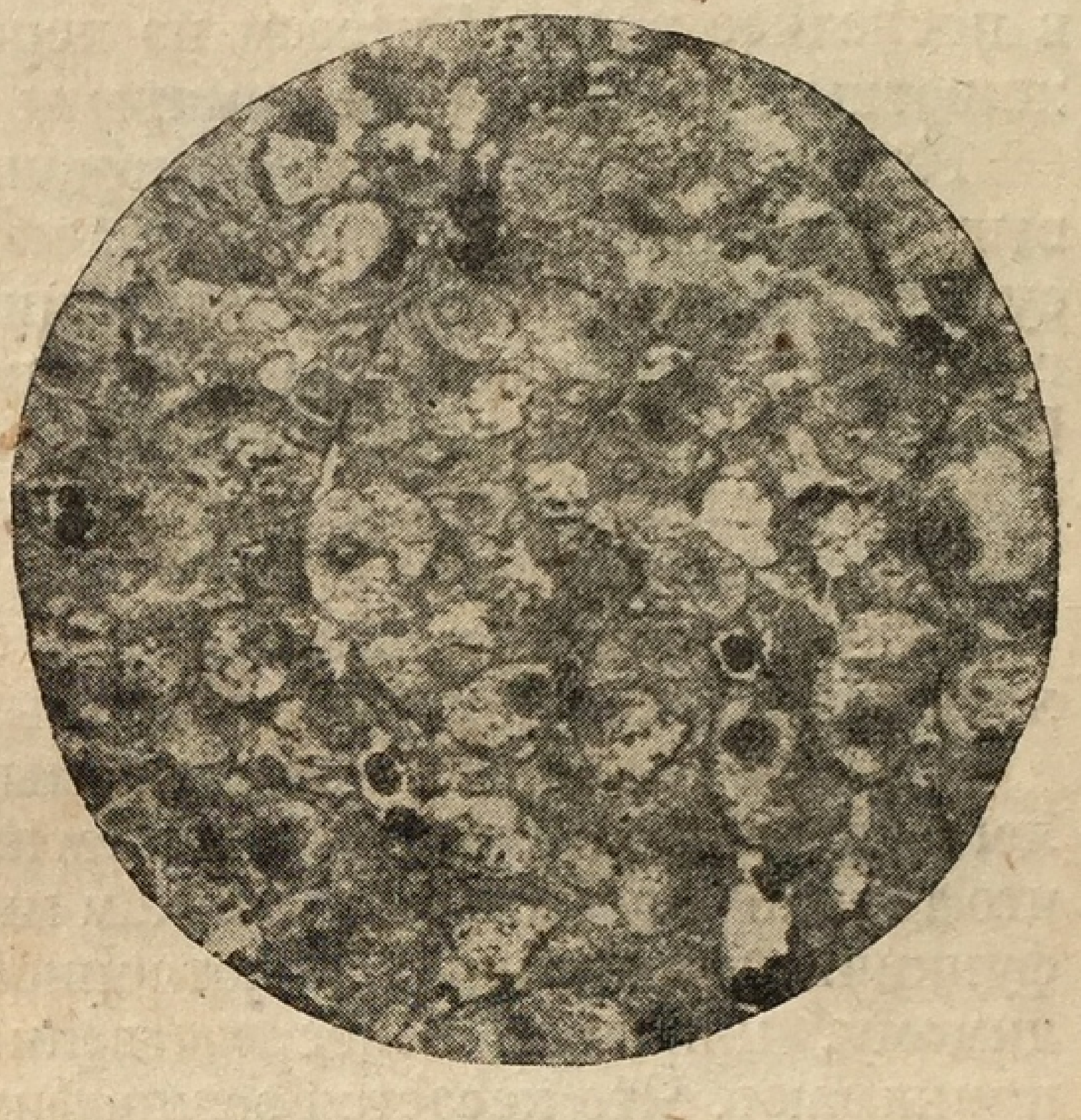


Рис. 41. Характерное микроскопическое строение гипофиза крысы после полной тиреоидектомии. 60 дней после операции. Образование больших пузырчатых клеток и их гранулярный распад. Полное исчезновение базофилов. Ср. рис. 38. По Лебедевой.

При описании гистофизиологии щитовидной железы мы видели, какое огромное значение для ее деятельности имеет так называемый тиреотропный гормон. Но при решении вопроса о клетках его выделяющих, мы сталкиваемся с некоторыми трудностями. Обычный эндокринологический эксперимент с нарушением взаимосвязи путем удаления одного органа— в нашем случае щитовидной железы—дает тоже немного. Выше отмечалось, что после тиреоидектомии в передней доле начинает скопляться коллоид (Герринг, 1908) и в клетках появляются типичные дегенеративные изменения (Койме), появляются и большие базофильные клетки с сильно вакуолизованной протоплазмой; при полной тиреоидектомии число эозинофильных клеток значительно уменьшается (Хольвег) или же они исчезают совершенно (Лебедева) (рис. 41). При кормлении или инъекции вещества щитовидной железы или же при пересадках даже небольшого количества ее ткани эозинофильные клетки появляются вновь, а при длительной обработке животного можно добиться даже возвращения передней доли к норме. Подобная связь должна как будто указывать на значение эозинофильных клеток в осуществлении тиреотропного влияния передней доли, тем более, что при ускорении метаморфоза в передней доле тоже происходит накопление эозинофильных клеток (Клименс). Но так как пока нет прямых доказательств, а изменения в передней доле, весьма напоминающие тиреоидектомию, могут быть вызваны и неспецифическими агентами, то делать заключение о роли эозинофильных клеток в тиреотропном эффекте пока преждевременно.

Более ясным, пожалуй, нам представляется вопрос о взаимосвязи поджелудочной железы и передней доли. При сахарном диабете (Краус) эозинофильные клетки в передней доле уменьшаются в числе, сморщиваются, беднеют грануляциями, часто можно наблюдать их дегенерацию. При экспериментальном диабете, т. е. при экстирпации поджелудочной железы, получается та же картина. Хроническая гиперинсулинизация вызывает увеличение эозинофилов и обогащение их грануляциями (Ивенс, Кан). После длительной инсулинизации морских свинок (36 инъекций) слабыми дозами количество эозинофилов возрастает вдвое против нормы (Кан).

Эти данные с большой убедительностью обнаруживают нам связь эозинофилов с инкретом, регулирующим углеводный обмен и, возможно, его стимулирующим. Это тем более вероятно, что экстракт, полученный в последнее время Гуссеем из передней доли, вызывал при введении его животным (собакам) все симптомы диабета.

Кроме панкреатропного гормона за последнее время из передней доли выделены контринсулярный (Люке) и жировой гормоны; последний имеет существенное значение в регуляции жирового обмена. Контринсулярный гормон по исследованиям Люке весьма тесно связан с гормоном роста. При нарушениях роста весьма часто находят и нарушения углеводного обмена, и поэтому Люке считает, что его контринсулярный гормон выделяется эозинофильными клетками.

Жировой гормон клиницисты связывают с базофильными клетками, хотя каких-либо конкретных данных о наличии подобной связи не имеется.

Таковы те данные, которыми мы располагаем по вопросу о связи морфологии передней доли с выделением из нее тех или иных гормонов. Мы видим, что только базофильным клеткам мы можем приписать вполне определенно функцию выделения гонадотропной субстанции. Главные клетки, повидимому, никакого непосредственного участия в процессе секреции не принимают. Что касается эозинофилов, то им приходится приписать выделение большего количества инкретов. Это, впрочем, не должно нас удивлять, а скорее служить указанием на весь секреционный процесс в целом в передней доле. В передней доле мы находим всего три типа клеток и в то же время передняя доля выделяет больше чем 12 активных гормональных начал. Следовательно, уже заранее трудно предполагать, чтобы каждому клеточному типу соответствовал определенный гормон. Но как раз изменения эозинофилов, указывающие на участие их в панкреатропном эффекте, в явлениях регуляции роста и в тиреотропном действии, и, наконец, наличие связи между контринсулярным гормоном и гормоном роста говорят совершенно определенно за то, что эозинофильная субстанция может рассматриваться как основа, из которой под воздействием тех или иных начал, возникающих в других органах, могут получаться различные фракции. Другими словами, соответственно небольшому числу клеток передняя доля должна иметь или, возможно, выделять небольшое количество веществ, из которых в дальнейшем, может быть, образуются даже не в гипофизе (и, вероятно, в результате несложных превращений) основные инкреты передней доли. Эта гипотеза основана на гистофизиологии передней доли, но нам она представляется более вероятной, чем допущение, что одна и та же клетка сразу выделяет различные специфические вещества, открытые за последнее время химиками и физиологами.

Pars tuberalis. Часть железы, непосредственно прилегающая к нервной ножке гипофиза и выходящая вперед в виде «языкового отростка» к основанию мозга, носит название туберальной части железы. Она часто описывается как уплощенная часть средней доли, но это едва ли правильно, потому что и по своему развитию, и по клеточному строению туберальная часть значительно отличается как от передней, так и от средней доли (рис. 42). Туберальная часть отличается от промежуточной доли значительной васкуляризацией, а от передней—характером клеток и большей частью фолликулярной структурой.

Эпителиальные клетки, образующие фолликулы (рис. 42, 43), наполненные коллоидом, большей частью базофильны, иногда напоминают клетки промежуточной доли, но более многочисленны и несколько более крупных размеров. Коллоид, заполняющий фолликулы, по своему отношению к краскам напоминает коллоид передней доли. Однако у нас пока нет никаких оснований идентифицировать эти два вещества—только одно морфологическое сходство не дает нам права заключать о сходстве химическом. Надо иметь в виду, что фолликулярная структура не всегда представлена хорошо и у различных животных может исчезать во время заболеваний; возможно, конечно, что она образуется периодически и соответствует, таким образом, фазе накопления коллоида и, следовательно, инкретов.

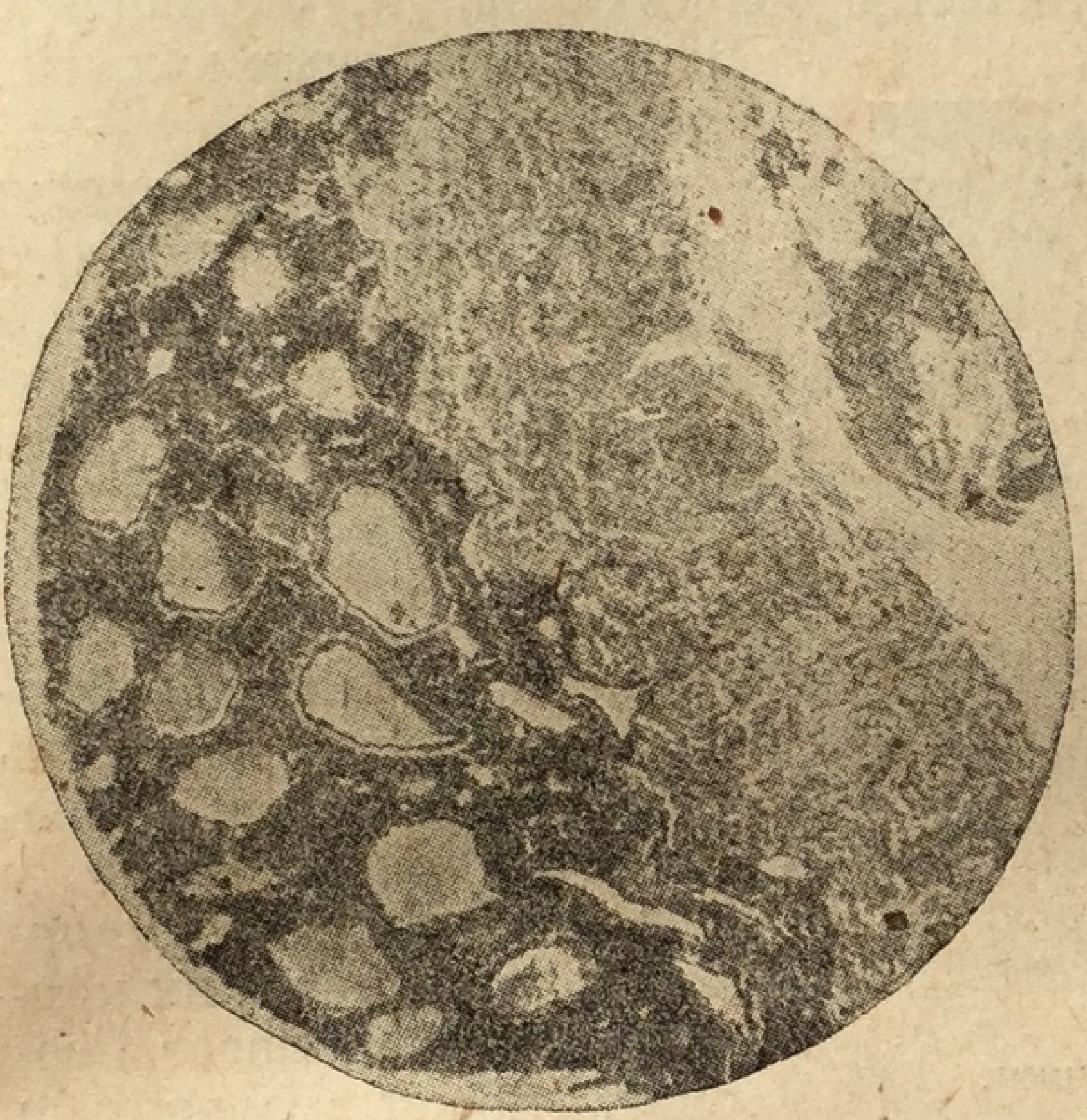


Рис. 42. Разрез через туберальную часть гипофиза быка, при небольшом увеличении. Отчетливо выражен фолликулярный характер строения и очень тесное соединение с дном третьего желудочка. Фото (по Шарпей и Шеферу).

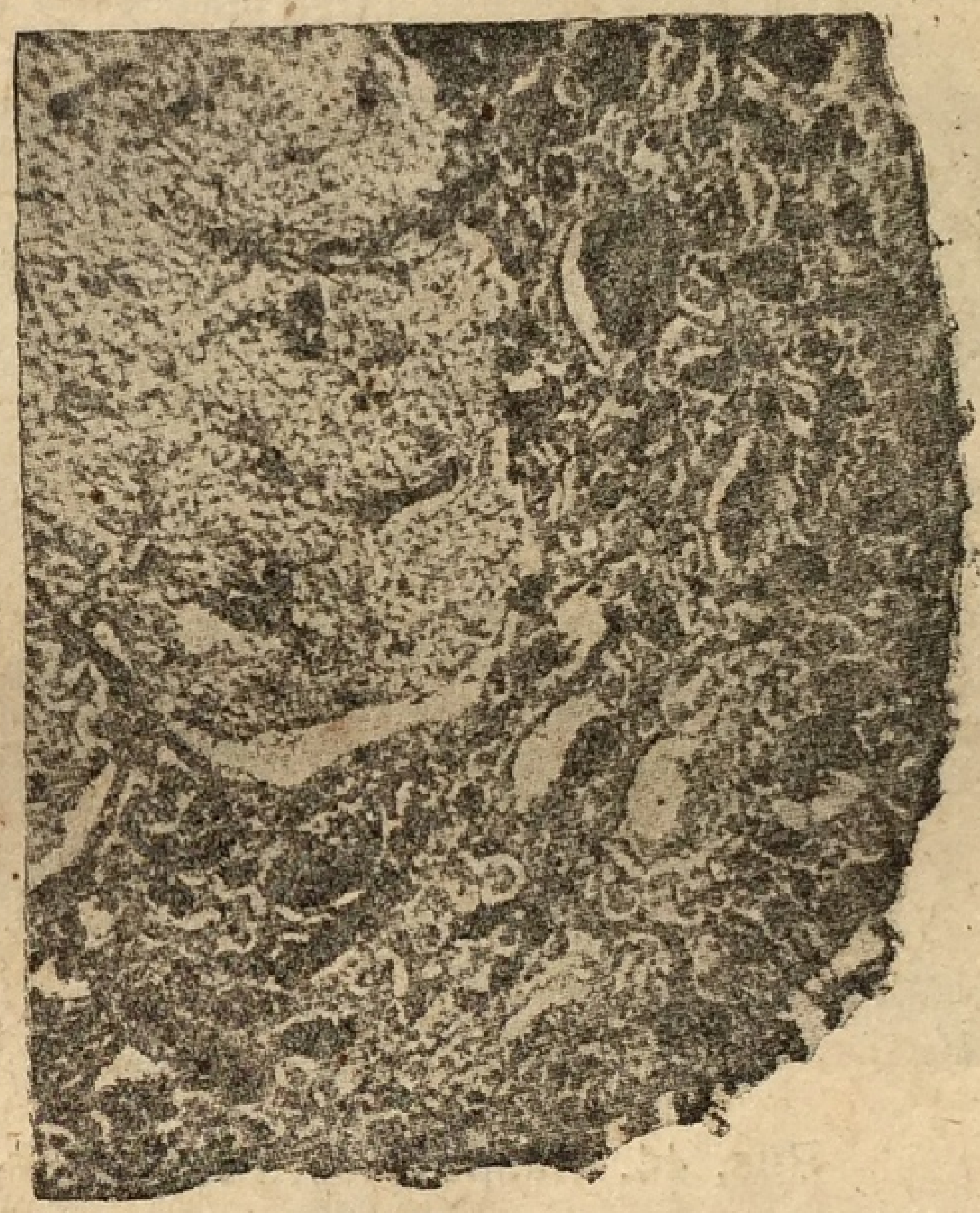


Рис. 43. Разрез через ножку гипофиза человека, покрытую туберальной долей, имеющей фолликулярное строение. Фото (по Шарпей и Шеферу).

О функциональном значении клеточных структур, как и об инкреторном значении туберальной части, мы пока знаем очень немного.

Известно, что из туберальной части можно соответствующей обработкой получить прессорные вещества, но во всяком случае их содержится в этой части гораздо меньше, чем в эквивалентной части промежуточной доли.

Промежуточная доля (pars intermedia). Промежуточная доля гипофиза, как мы уже видели, располагается непосредственно за межгландулярной щелью, покрывая и плотно сливаясь с передней поверхностью нервной доли. У различных животных эта доля бывает развита по мощности неодинаково. Так, у кошек и собак она довольно мощна и покрывает нервную долю на значительном пространстве (рис. 44), часто даже проникая в виде отдельных отростков в ткани нервной доли. Наибольшей мощности промежуточная доля достигает у быков, а у человека и обезьян, наоборот, она очень тонка и весьма неотчетливо выражена.

Промежуточная доля образуется из тонкого слоя эпителиообразных клеток, располагающихся вертикально по поверхности нервной доли.

В дальнейшем количество клеток увеличивается и слой делается более мощным; в это время (у детей и молодых животных) между эпителием можно найти веретеновидные клетки, расположенные перпендикулярно и обычно близко к поверхности нервной доли,—это так называемые поддерживающие, или опорные, клетки. В последующих стадиях, когда происходит еще большее утолщение эпителиального слоя, правильность их распределения теряется. Во вполне развитом гипофизе эпителиальные клетки, составляющие промежуточную долю, весьма напоминают клетки туберальной части железы, отличаясь от них наличием грануляций. По окраске клетки промежуточной доли разделяются на базофильные и оксифильные, но и у тех и у других в протоплазме всегда можно обнаружить небольшое количество мелких гранул, окрашивающихся основными красками (рис. 45).

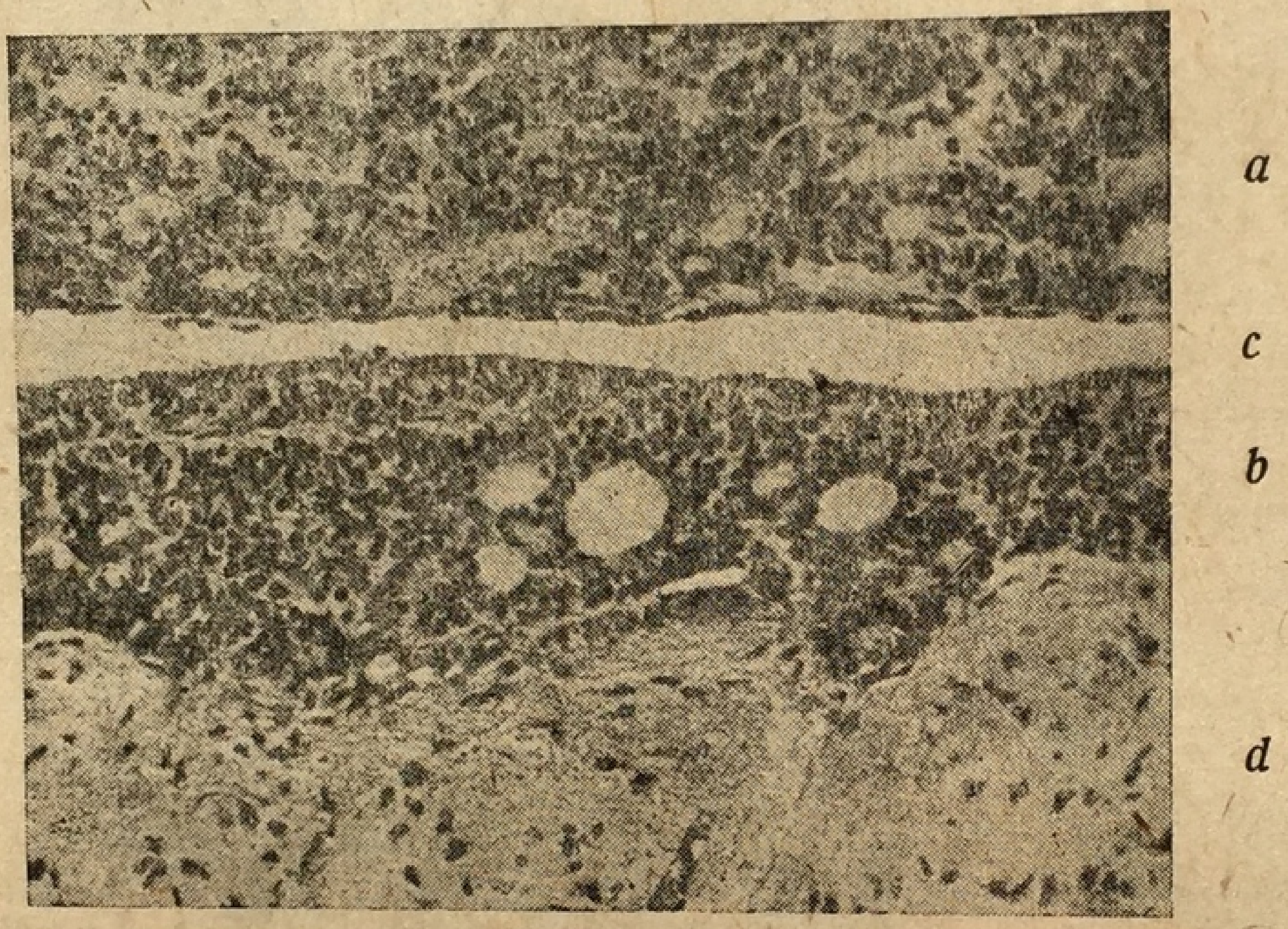


Рис. 44. Разрез через гипофиз кошки.
c—междольчатая щель; *a*—передняя доля; *b*—промежуточная доля, примыкающая к правой стороне щели; *d*—нервная доля (по Койима из Шарпей и Шефера).

Иногда между тяжами клеток, отделенными друг от друга тонкими прослойками рыхлой ткани, образующей строму этой части железы, встречаются образования, похожие на фолликулы, с полостью, выполненной коллоидом; фолликулы могут достигать больших размеров; располагаются они обычно у границы интергландулярной щели, и тогда их коллоид, как описывает Герринг, может изливаться непосредственно в пространство щели. Если же фолликулы залегают в более глубоких пространствах, то их коллоид выходит в интерстициальную ткань этой доли, где и может быть обнаружен в виде бесформенных по виду глыбок.

Кроме описанного коллоида, в ткани промежуточной доли можно встретить глыбки различной величины и формы, по окраске напоминающие описанный выше коллоид. Но происхождение этих глыбок иное. Эти образования получаются в результате непосредственного превращения эпителиальных клеток. Основанием для такого предположения служит то обстоятельство, что в их веществе, то гиалиновом, то мелкозернистом, можно найти типичные остатки клеточных ядер. Эти образования называются тельцами Герринга, так как он первый подробно описал их и указал на их возможный генез. Герринг, между прочим, описывает, как эти глыбки или, вернее, тельца продвигаются сквозь ткань нервной доли и, наконец, попадают через воронку в третий желудочек или же в полость нервной доли, если таковая бывает развита (рис. 45).

Васкуляризация этой доли очень незначительная, а в тех случаях, когда доля тонка она, повидимому, может совсем отсутствовать. Поэтому единственным и наиболее вероятным путем выделения секрета надо признать путь, описанный Геррингом, т. е. выделение секрета или в интрагландулярную щель, или прохождение его через нервную долю и выхождение в третий желудочек, откуда он может проникать в спинномозговую жидкость. Что это весьма вероятный путь выделения секрета промежуточной доли, показывают нам опыты со спинномозговой жидкостью, содержащей те же активные начала, которые могут быть экстрагированы из промежуточной доли, т. е. вещества, повышающие кровяное давление, и вещества, вызывающие маточные сокращения. Как показал Камм, это два совершенно различных вещества, так как при введении животным вещества, повышающего кровяное давление, можно вызвать угнетение мочеотделения, чего не удается получить с веществом, действующим на матку. Вещество, возбуждающее матку, в настоящее время называется «орастином» или «окситоцином», а вещество, повышающее кровяное давление,—«тонефином».

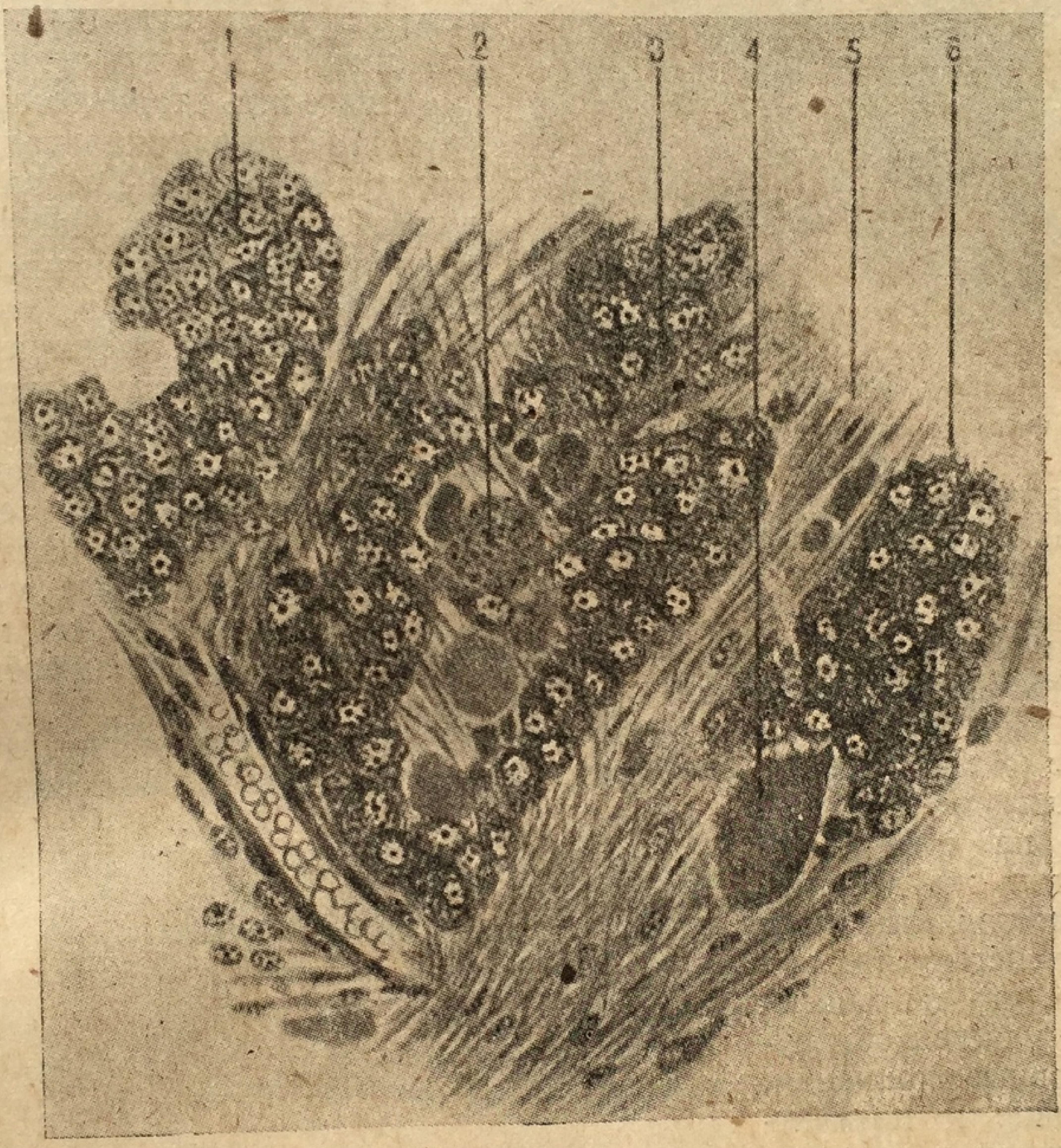


Рис. 45. Часть среза из промежуточной доли.

1—3—6—клетки промежуточной доли; *2—4*—тельца Герринга; *5*—эпендимные и нейроглиальные волокна (по Геррингу из Шарпей и Шефера).

Кроме перечисленных веществ, промежуточная доля выделяет еще один гормон, действующий на состояние пигментных клеток. Изучая результаты гипофизектомии у амфибий, было установлено очень интересное явление. Всякий раз после удаления нацело гипофиза (Адлер, Смис, Хогбен) животное бледнело вследствие сокращения меланофорных (пигментных) клеток, располагающихся в поверхностных слоях собственно кожи и своим присутствием обусловливающих окраску животного. При имплантации гипофиза сейчас же наступало общее потемнение животного (Хогбен, Смис, Бляхер и Воронцова), а микроскопическое исследование обнаруживало расширение меланофоров (рис. 46).

Получая экстракты из гипофиза (Свингли, Хогбен и Уинтон) и вводя их нормальным животным, можно было вызвать у них заметное потемнение, причем оказалось, что только экстракты задней доли, включая и промежуточную долю, вызывают потемнение, экстракты же передней доли таким действием не обладают.

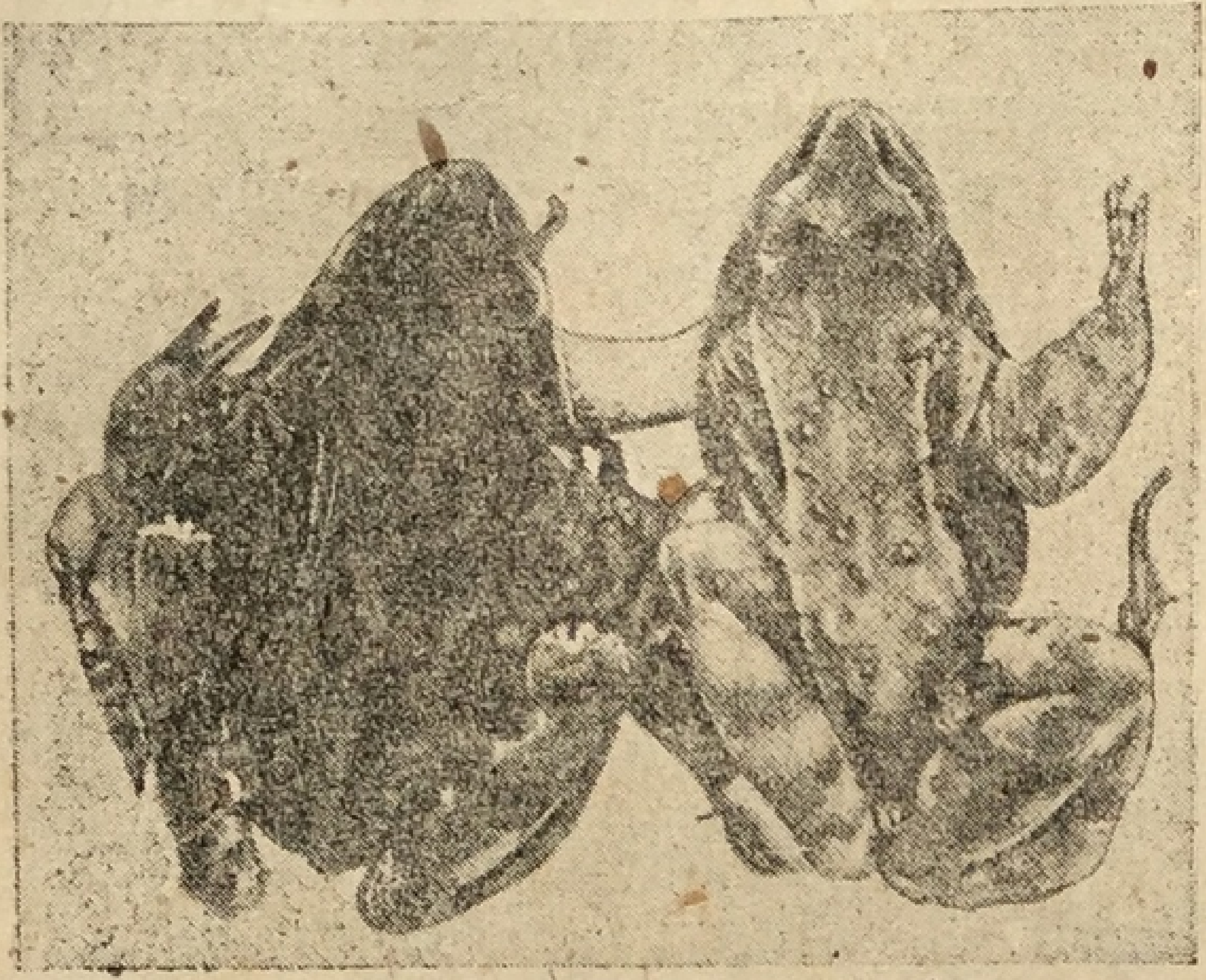


Рис. 46. Фото двух лягушек (Rana temporaria).

Налево частично гипофизэктомированное животное—удалена только передняя доля; направо лягушка полностью гипофизэктомирована (по Хогбену).

Опыт показал, что мы имеем дело с типичной гормональной реакцией, а потому возникла задача выделить это вещество и найти точную его локализацию. Так как долгое время не удавалось получить меланофорное начало в чистом виде без примеси прессорных веществ—тонефина и окситоцина,—создавалось впечатление, что это одни и те же вещества. В последнее время меланофорный гормон выделен Дителем в чистом виде, и потому он считает его самостоятельным гормоном. Оказалось, что этот гормон более устойчив к щелочам, чем тонефин и окситоцин, и может быть выделен не только из гипофиза амфибий, но и из гипофиза млекопитающих.

Что касается механизма действия этого гормона, вызывающего расширение (экспонзию) меланофоров, то до сих пор не решен вопрос, действует ли он непосредственно на пигментные клетки или же действие его осуществляется через нервную систему, так как известно, что во многих случаях удается обнаружить нервные окончания, подходящие к пигментным клеткам и располагающиеся по их поверхности; контракция пигментных клеток возникает всегда после перерезки периферического нерва, после отхождения его от rami communicantes.

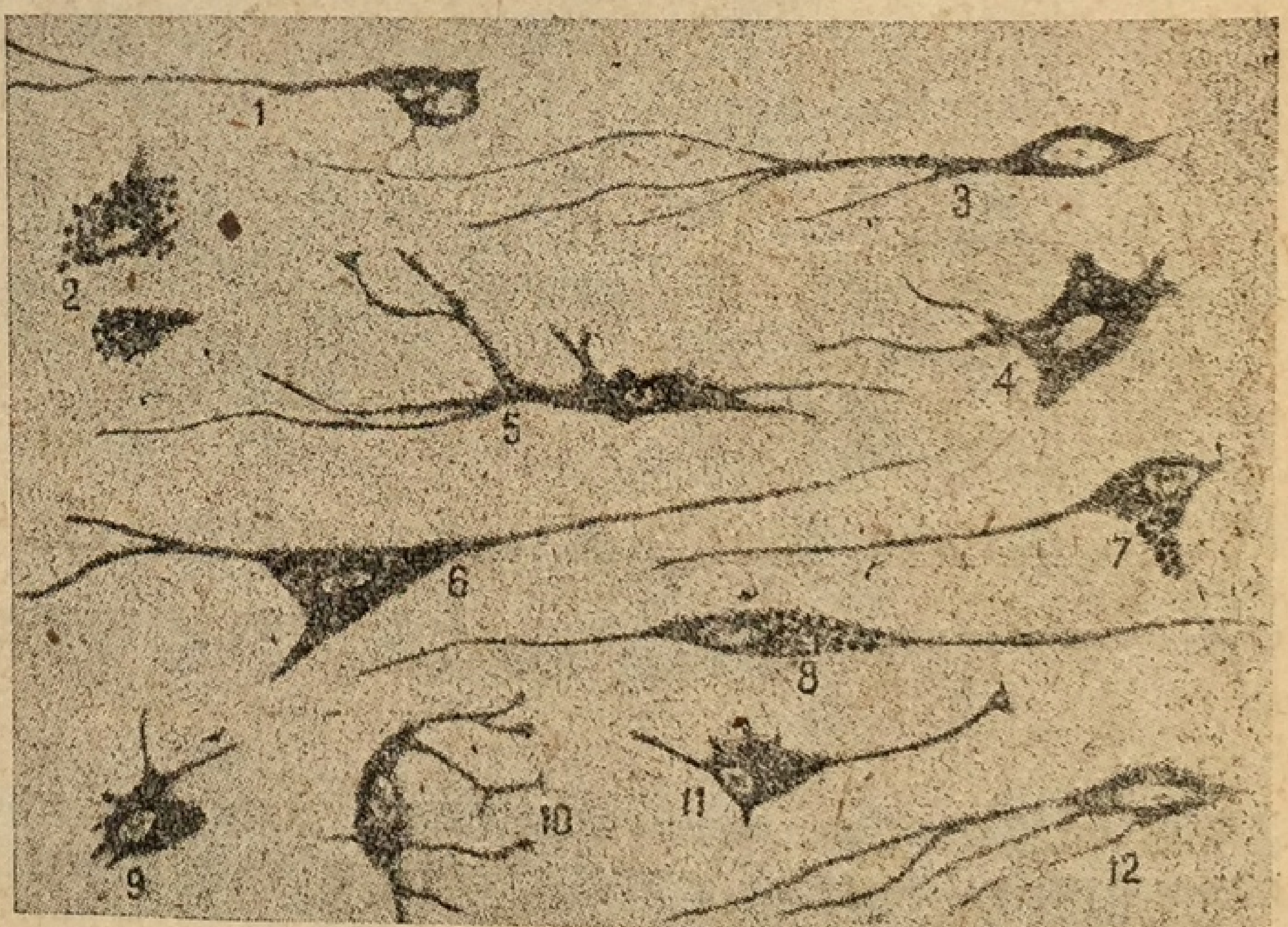


Рис. 47. Изолированные клетки нервной доли гипофиза быка, окрашенные по методу Пенфильда серебром.

Некоторые клетки имеют терминальные утолщения (*5*, *10*, *11*). Клетки *2*, *7*, *8* содержат пигментные включения. Все клетки типично нейроглиальные (по Буци).

В недавно появившейся работе Паркера как раз и делается попытка изучать этот невро-гуморальный механизм. Основываясь на своих наблюдениях, он приходит к выводу, что сам по себе меланофорный гормон на клетки действует очень слабо, в то время как вещество, выделяемое нервными окончаниями, действует сильно, заставляя хроматофоры расширяться. Каково значение меланофорного гормона в этой реакции нервных окончаний, покажут дальнейшие опыты.

Нервная доля (pars nervosa). Нервная доля состоит целиком из невроглиальной ткани с рассеянными и в общем немногочисленными клетками (рис. 47). Невроглиальные волокна принадлежат не только рассеянным глиозным элементам, но частично и эпендимным клеткам воронки, от которых они входят внутрь нервной доли. Как в самих клетках, так и между ними в волокнистой массе часто встречается коричневато-желтый пигмент, содержащий железо (Фогель) и не принадлежащий ни к меланинам, ни к липоидам.

На рис. 38 показано типичное строение нервной доли. Как мы видим, оно по своему строению не представляет никаких особенностей, указывающих на ее секреторное значение. Встречающийся в виде глыбок коллоид надо отнести к тельцам Герринга.

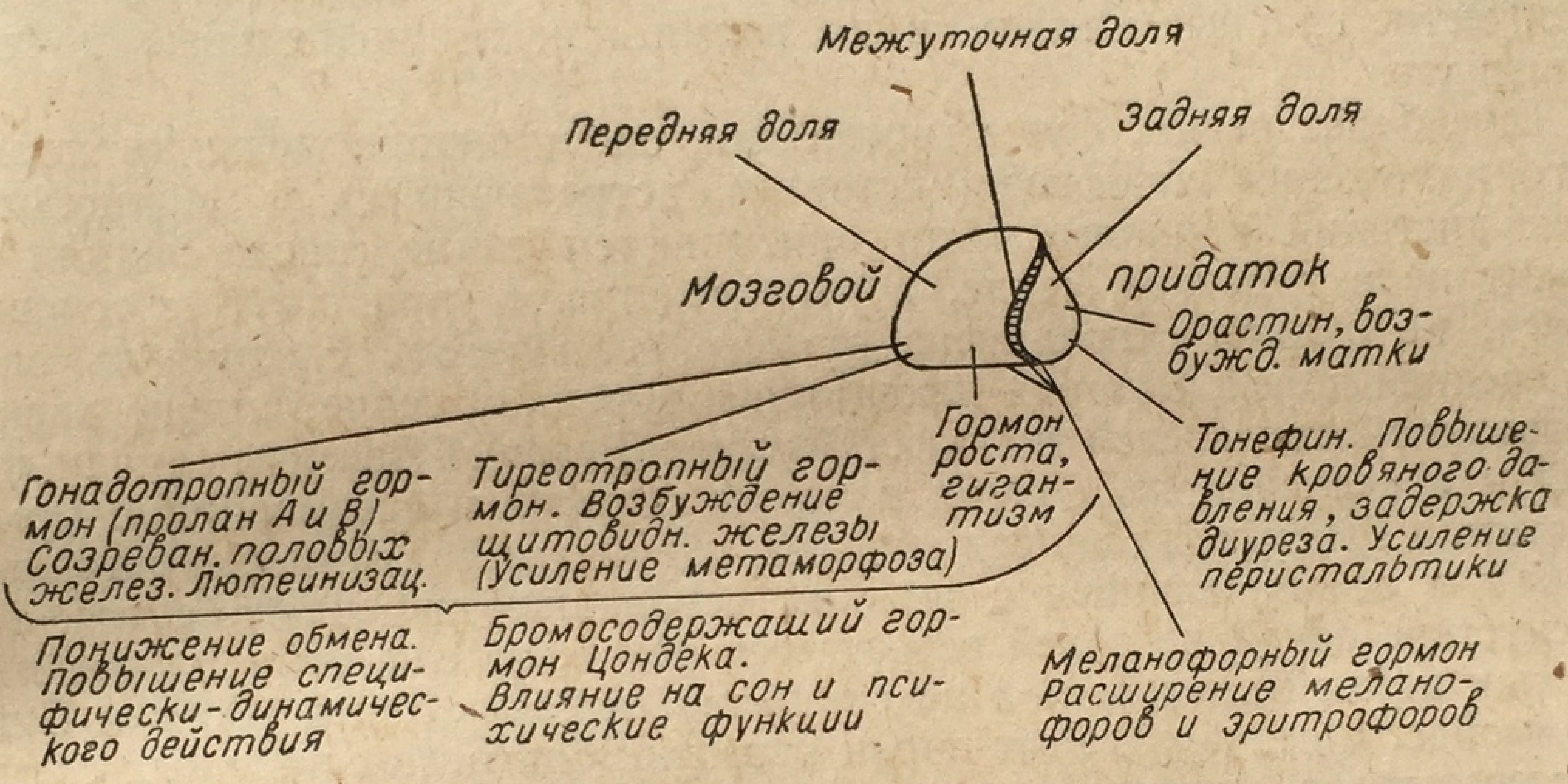

Межуточная доля
Передняя доля
Задняя доля
Мозговой
придаток
Орастин, возбужд. матки
Гормон роста, гигантизм
Тонефин. Повышение кровяного давления, задержка диуреза. Усиление перистальтики
Гонадотропный гормон (пролан А и В) Созреван. половых желез. Лютеинизац.
Тиреотропный гормон. Возбуждение щитовидн. железы (Усиление метаморфоза)
Понижение обмена. Повышение специфически-динамического действия
Бромосодержащий гормон Цондека. Влияние на сон и психические функции
Меланофорный гормон Расширение меланофоров и эритрофоров

Рис. 48. Соотношение частей в гипофизе и выделение различных гормонов.

Из других характерных особенностей следует указать на полное отсутствие в этой доле нервных клеток и нервных волокон (рис. 72).

В нервной доле вырабатываются те же вещества, что и в промежуточной, за исключением меланофорного гормона. Однако содержание их в этой доле больше, чем в промежуточной, и, поскольку можно судить по различным опытам, у человека и млекопитающих количество этих деятельных начал одинаково и не подвержено половым и сезонным колебаниям. О связи этих начал с клетками нервной доли и о ее гипер- и гипофункциональном состоянии до сих пор ничего не известно.

Рис. 48 схематически изображает соотношение частей в гипофизе и выделение различных гормонов.

Аномалии развития

Наиболее частые и резко выраженные аномалии развития гипофиза встречаются в случаях анэнцефалии (недоразвитие полушарий и возникающие вследствие этого уродства).

Согласно описанию многих авторов (Габерфельд, Барлов, Кон, Кионо и др.) при анэнцефалии в гипофизе поражается главным образом его нервная доля: то отсутствует ножка, соединяющая гипофиз с основанием черепа, то совсем не развивается задняя доля и прилегающая к ней эпителиальная стенка, образующаяся из задней части кармана Ратке. И только в редких случаях рудименты задней доли находят в соединительнотканной капсуле, покрывающей гипофиз у анэнцефаликов (Кон). Таким образом при этом пороке развития гипофиз состоит из одной передней доли, которая имеет разнообразную форму и не менее разнообразную величину, обусловливаемую степенью ненормального развития основания черепа. Далее у анэнцефаликов не происходит зарастания и редукции краниофарингеального канала, в котором наряду с вросшими сосудами постоянно находят зачатки гипофизарной ткани («добавочный гипофиз»), не стоящие однако ни в какой связи с развивающейся передней долей и дающие полипозные выросты в полость глотки (Кон). Анэнцефалию связывают обычно с недостаточностью развития коры надпочечника.

Что касается строения передней доли анэнцефаликов, то и в ней мы находим довольно существенные изменения. Кровеносные сосуды не образуют сети, а представляют наполненные кровью и расширенные синусоидные пространства, вокруг которых развиваются в большом количестве главные клетки, в то время как эозинофильные почти отсутствуют.

Еще более редко, чем анэнцефалия, описываются смещения нормального положения гипофиза (дистопии), встречающиеся у эмбрионов. Из всех дистопий наиболее часто описываются такие, когда задняя доля лежит не в турецком седле, а непосредственно прилегает к основанию мозга, не будучи отграничена от него оболочками, соединяясь однако с передней долей, которая находится в турецком седле, сильно васкуляризованной железистой тканью. (Лермит и Редер). Известны случаи дистопий и передней доли. Якоби находил гипофиз в соединении с крышей глотки, а Габерфельд описал гипофиз, сдвинутый в краниофарингеальный канал и соединяющийся с нижним основанием турецкого седла. Если отсутствие одной из долей встречается редко, то еще реже можно найти случаи полной врожденной недостаточности обеих долей (Войс и Бидль, Симмондс, Френкель). Этот порок развития описан в единичных случаях и всегда ведет к тяжелым эндокринным расстройствам.

Не менее редко, чем полное отсутствие, описывается и удвоение гипофиза (Альфред), когда каждый гипофиз имеет свое турецкое седло.

Дистопии могут вызываться различными причинами, однако, как правильно замечает Краус, они обычно возникают вследствие различия в скорости роста фарингеального и мозгового зачатка.

Из других пороков развития отметим образование в тканях гипофиза цист, покрытых реснитчатым эпителием. Цисты были найдены как в передней (Мейер), так и задней доле. Кроме цист некоторые исследователи находили в ткани гипофиза гнезда и узлы, состоящие из больших то округлых, то вытянутых клеток (Присель, Штернберг), произошедших, повидимому, из неврогенных элементов. Могут оставаться в передней доле и паренхимные недиференцированные клетки ранних стадий развития; они располагаются между типично развитыми клетками в виде полосок или же фолликулообразных структур (fötale Zellen Крауса).

Гипоплазии

Если все описанные выше пороки развития характеризуются своим ранним появлением, т. е. обнаруживаются уже у эмбриона, то гипоплазии могут развиваться не только в утробном, но и послеутробном периоде жизни. Анатомически они выражаются в значительном уменьшении всего гипофиза при наличии нормально развитого турецкого седла. Возникают они как в результате атрофии, так и склеротических изменений в тканях гипофиза.

Гипоплазии всегда ведут к эндокринным расстройствам—карликовому росту (Краус), жировой дистрофии (Готлиб), возможно и diabetes insipidus (Краус), а также идиотизму. Микроскопически они характеризуются резкой недостаточностью эозинофильных клеток.

Старческое перерождение гипофиза начинается обычно после 60 лет. Гипофиз уменьшается в весе, а микроскопическое исследование (Эрдгейм, Краус и др.) обнаруживает значительное уменьшение эозинофильных клеток с потерей ими грануляций и с одновременным накапливанием в протоплазме липоидных капель. Не всегда, но очень часто эозинофильные клетки теряют свои резко выраженные границы и, сливаясь в общую массу, начинают слабо окрашиваться и в конце концов подвергаются дегенерации.

В противоположность эозинофилам число базофильных клеток увеличивается (Краус), и в их протоплазме (но не во всех клетках) появляются большие жировые капли. Увеличивается и количество соединительной ткани, особенно в случаях артериосклероза сосудов железы. У глубоких стариков в нервной доле часто начинают откладываться пигменты, но до сих пор не выяснено, насколько это отложение обусловлено старением, так как и у молодых субъектов не раз описывались сильно пигментированные задние доли.

ПИНЕАЛЬНАЯ ЖЕЛЕЗА (EPIPHYSIS CEREBRI, S. GLANDULA PINEALIS)

Анатомия

Пинеальная железа, возникшая как выступ верхней стенки промежуточного мозга, во взрослом состоянии своей короткой ножкой прилегает к дорзальной поверхности третьего желудочка (рис. 49). Полость желудочка даже немного вдается в ножку эпифиза, образуя вдавление, называемое recessus pinealis. В своей дорзальной части пинеальная же-

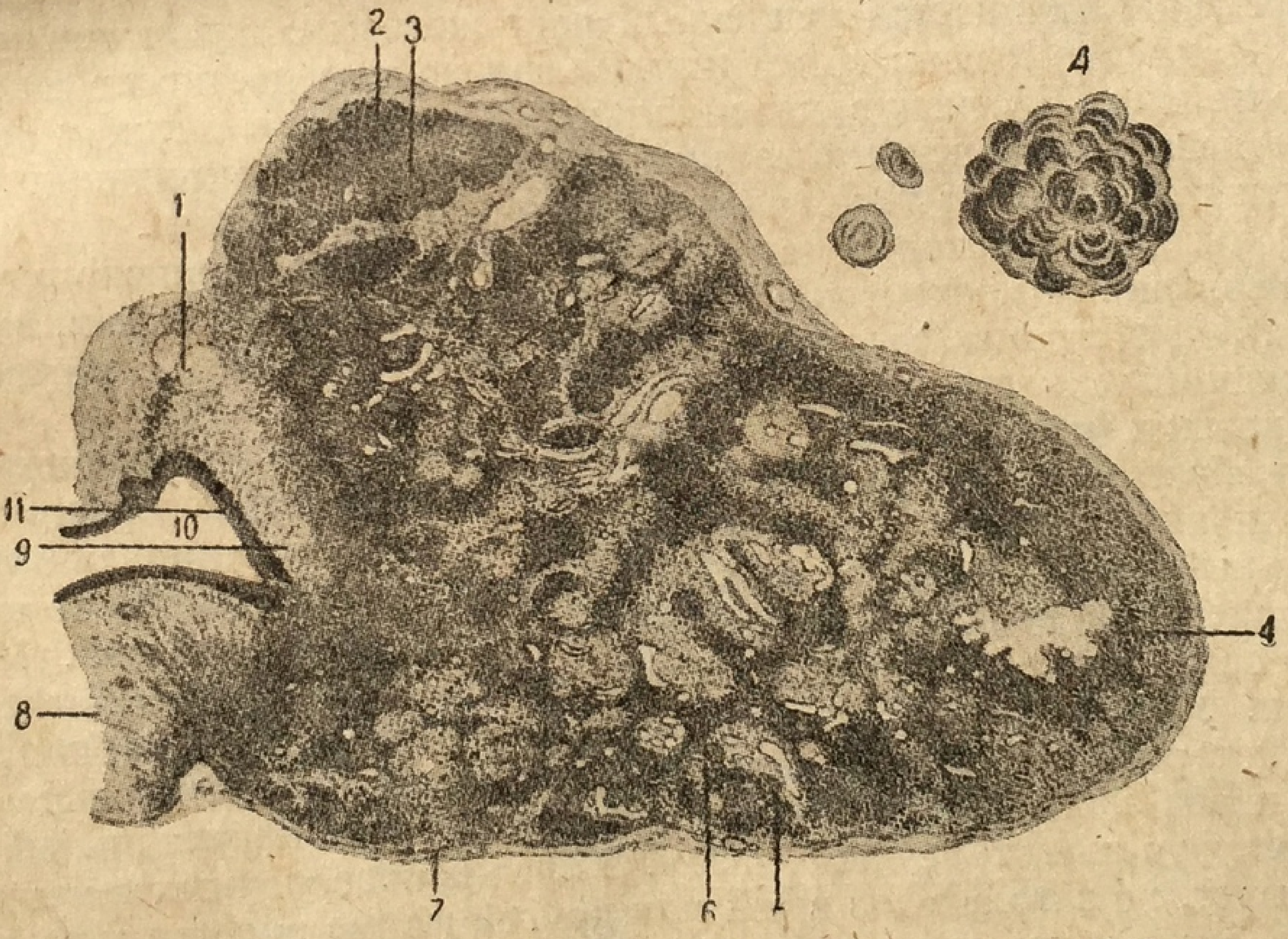


Рис. 49. Продольный разрез эпифиза новорожденного.

1—передняя коммиссура; *2*—клетки с небольшим протоплазматическим телом; *3—6*—клетки, богатые протоплазмой; *4*—задний конец эпифиза; *7*—соединительнотканная оболочка (pia mater); *8*—соединение с задней коммиссурой; *9*—нейроглия; *10*—пинеальный отросток; *11*—эпендима; *A*—конкременты из эпифиза 69-летней женщины (по Шеферу).

леза вдается в средний мозг, будучи однако отграничена от него оболочкой (pia). Величина пинеальной железы 6 мм в длину и 4 мм в ширину; она хорошо отличается от остальных тканей своим темнокрасным цветом. Вес железы у человека не больше 0,26 г, обычно в среднем 0,09 г.

Иннервация пинеальной железы до сих пор обследована весьма недостаточно. Известно, что в паренхиму проникают волокна, идущие от thalamus opticus, но ни разветвлений их в паренхиме, ни тем более их окончаний, до сих пор не описано. Волокна главным образом безмякотные; часто находят в паренхиме и отдельные нервные клетки.

Кровеносные сосуды (артериолы), входя в пинеальную железу, разветвляются в густую сеть капилляров, образуя в паренхиме между дольками большие синусы.

Развитие

У человека пинеальная железа появляется в виде выпячивания крыши среднего мозга впереди commissura posterior на четвертой или пятой неделе развития. Вначале стенки этого выпячивания состоят главным образом из эпендимы, но позднее, на четвертом месяце, когда зачаток пинеальной железы начинает васкуляризоваться, в него входят и элементы мезенхимы. На шестом месяце начинается ряд изменений, которые Краббе назвал метаморфозом пинеальной железы. К этому времени железа представляет плотный орган, состоящий из сравнительно небольших клеток, бедных протоплазмой с округлым ядром, богатым хроматином.

Вследствие гипертрофии протоплазмы клеток и обеднения их ядер хроматином в этой сплошной массе начинают появляться более светлые участки; в результате образуется ткань, напоминающая паренхиму. Одновременно начинается усиленный рост железы с развитием глиозной ткани. Примерно к семи годам пинеальная железа достигает максимального развития. Достигнув максимальной величины в детском возрасте, железа испытывает некоторую инволюцию и после окончания периода зрелости представляет тело, размеры которого даны выше.

По описанию некоторых авторов с возрастом иногда происходит настоящая инволюция, выражающаяся в редукции эпендимной ткани, замещающейся тканью стромы (соединительная ткань и невроглия) с образованием из эпендимных клеток цист.

У низших позвоночных от верхней крыши промежуточного мозга обычно образуются два лежащих друг за другом выступа: передний теменной, или париетальный (парапинеальный орган), и задний эпифиз, или пинеальный орган. Обычно сначала возникает один задний, от которого потом вперед в виде пузырька обособляется париетальный. У миног оба эти органа имеют вид глазообразных пузырей, снабженных отдельными нервами. У рептилий такой характер удерживает лишь париентальный орган, который разрастается вперед и подходит к черепу и только посредством нерва находится в связи с мозгом. Этот париетальный орган называется третьим теменным глазом. У прочих позвоночных теменной глаз отсутствует, но зато эпифиз в той или другой форме имеется у всех позвоночных, хотя часто и он рудиментарен.

Так, у амфиоксуса эпифиз отсутствует совсем, у миног эпифизальные выросты образуют непарные теменные глаза, у селехий теменной глаз не развивается, но эпифиз, лежащий позади plexus chorioideus anterior, хорошо развит и своим передним концом достигает черепа или распространяется в подкожной соединительной ткани. Такого же развития эпифиз в виде трубчатого придатка достигает и у большинства костистых и ганоидных рыб. У амфибий развивается только эпифиз, не выдающийся за пределы черепа у хвостатых, а у бесхвостых его утолщенный конец лежит вне черепа под кожей и с возрастом теряет всякое сообщение с мозгом, образуя лобный орган, представленный рудиментарным пузырьком. У рептилий развиваются и париетальные и пинеальные органы; париетальный у некоторых образует теменной глаз, а пинеальный, лежащий сзади, образует эпифиз, представленный у форм, не имеющих париетального глаза в виде полого выступа; вздутого на конце; у крокодилов, однако, эпифиз может быть еще более рудиментарен.

Начиная с птиц и кончая высшими млекопитающими развивается только пинеальный выступ. У птиц эпифиз вследствие развития полушарий отклоняется назад и представляет стебельчатый мешок, состоящий из замкнутых и вытянутых фолликулов, внедренных в массу соединительной ткани и прикрепленных к твердой мозговой оболочке. У млекопитающих эпифиз развит одинаково хорошо и располагается так, как это было описано выше, за исключением китов и слонов, у которых эпифиз весьма мал и развит недостаточно соответственно массе мозга. Средний вес железы у лабораторных животных следующий: у собаки 80 мг, кролика—10 мг, у крысы—2 мг.

Гистологическая структура

Во вполне развитом состоянии ткань пинеальной железы состоит из групп и островков эпендимных клеток, рассеянных среди неврòглии и соединительной ткани. Эпендимальные клетки имеют самую разнообразную форму, и в их протоплазме, кроме хондриосом, находят, как постоянные включения, мелкие капельки липоида и пигмента. Они могут образовывать отростки; это заставляет предполагать, что эпендимные клетки происходят из невробластов. Собираясь в группы, они образуют как бы дольки, часто разграниченные друг от друга тяжами волокнистой ткани, проникающими в паренхиму пинеальной железы со стороны pia mater (рис. 50).

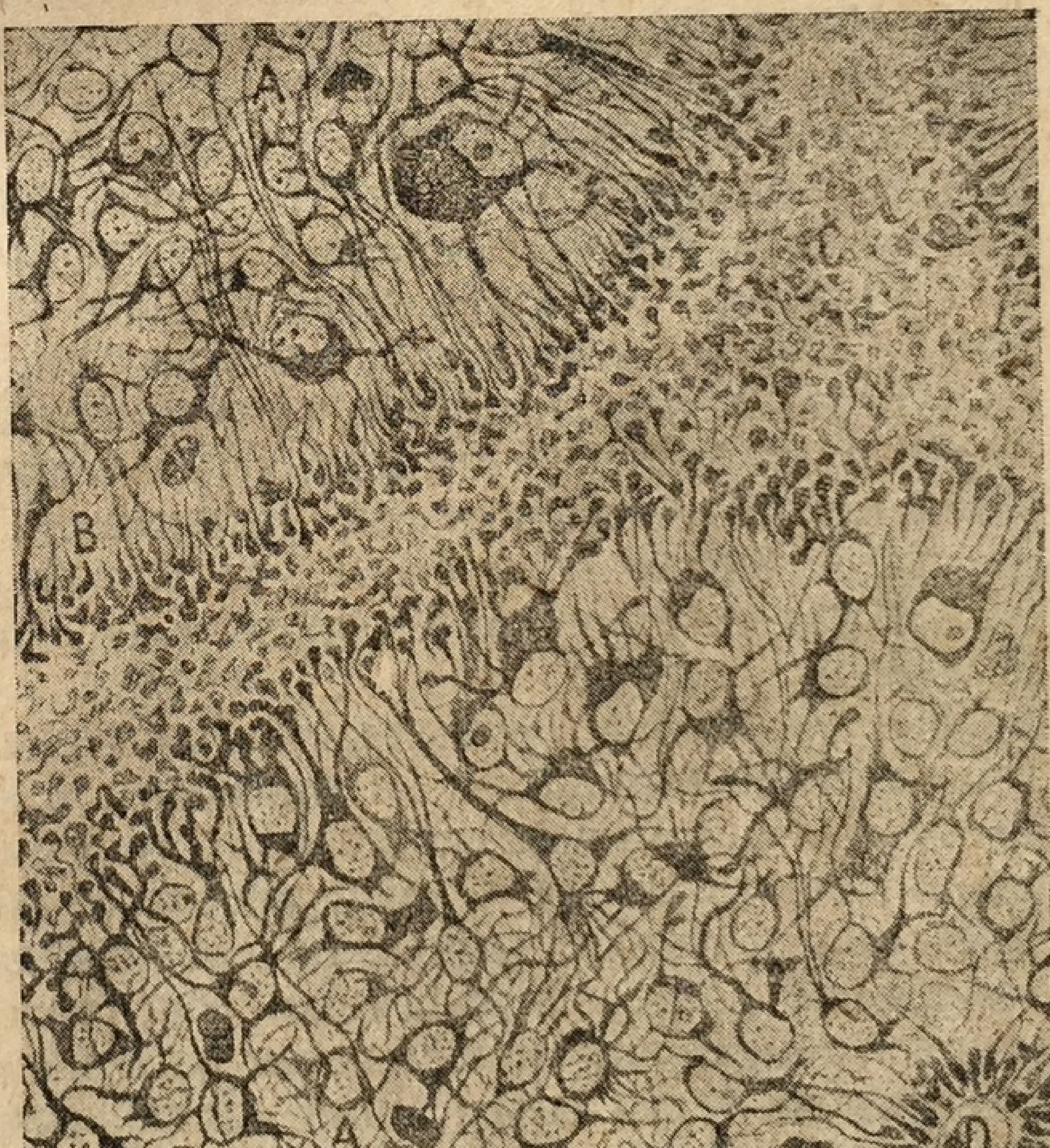


Рис. 50. Гистологическое строение эпифиза мальчика.

A—паренхиматозные клетки; *B*—маргинальные отростки; *C*—междольчатая ткань; *D*—сосуд с булавовидными отростками, заходящими в адвентиций (по Рио-Гартога).

Собранные в дольках клетки обнаруживают по отношению к проникающим сюда сосудам некоторую полярность, характерную для клеток эпителия. Что касается их жировых и пигментных включений, то пока не удается установить, являются ли они секреторными гранулами или представляют вещество, накапливающееся в клетках (Жордан, Студничка и др.). Из других включений часто описывают появление в протоплазме неорганических сложных конкрементов, состоящих из углекислого кальция и фосфатов кальция и магния; роль их до сих пор не выяснена.

Эндокринная роль

Впервые на эндокринную роль эпифиза указал Марбург (1908), обратив внимание на раннее половое созревание у мальчиков с недостаточностью эпифиза вследствие возникающих в области эпифиза патологических изменений. Он первый высказал гипотезу о том, что эпифиз выделяет какие-то вещества, которые тормозят половое развитие и задерживают развитие вторичных половых признаков.

Позднее Пеллици, систематизируя весь имеющийся в нашем распоряжении материал, пришел к выводу, что раннее половое созревание можно выделить как характерный клинический синдром, описанный им под названием «macrogenitosmia praecox», который развивается, главным образом, вследствие поражения эпифиза опухолями.

Эта гипотеза требовала проверки, которая и была осуществлена при помощи эксперимента и дальнейших клинических наблюдений. Если недостаточность сказывается на развитии гонад, то, следовательно, экстирпация эпифиза должна это выявить с полной очевидностью. Опыты, поставленные с самыми разнообразными животными, однако, не дали определенных результатов; все же не без некоторого основания можно считать, что экстирпация эпифиза у крыс, морских свинок и кроликов вызывает ускорение роста и полового развития. Согласно исследованиям Фоа, Изава, Кулементе, Сертеши у оперированных молодых животных рост хотя и незначительно (по сравнению с контролем), но все же ускоряется и заметно увеличиваются семенники и семенные пузырьки, а также придатки яичников у самок. Но в ряде аналогичных исследований другие авторы не получили подобных результатов.

Но так как в большинстве случаев наблюдалось некоторое ускорение роста тела, то можно, как нам кажется, говорить о некотором тормозящем (хотя и незначительно) влиянии эпифиза на процессы роста всего организма. Опыты на цыплятах (Сартеши, Клементе, Иокох, Фоа) позволили констатировать те же изменения, т. е. у эпифизектомированных петушков наблюдался более усиленный рост гребня, увеличение в весе и размерах семенников. У курочек эпифизектомия, повидимому, протекает бесследно.

Исходя из предположения о торможении, можно было бы ожидать, что введение экстрактов из эпифиза или же его многократная трансплантация вызовут дальнейшую задержку роста и развития гонад. Но эксперименты показали, что в этом направлении еще труднее получить какие-либо определенные данные по сравнению с экстирпацией. Так, продолжительное введение животным вещества эпифиза, путем скармливания или путем имплантации, или же введение различных вытяжек и экстрактов давало часто совершенно противоречивые результаты.

Однако за последнее время предположение о тормозящем действии веществ, выделяемых эпифизом, получает новое подтверждение в работах Раунтри, Кларка, Гансена и др. Вводя животным (крысам) парентерально ежедневно небольшие дозы экстракта из эпифиза, можно было констатировать задержку в росте полученного от подопытных животных потомства с одновременным ускорением их общего созревания, а следовательно, и полового развития. Продолжая это введение экстракта в дальнейших поколениях, Раунтри получил в 5-м поколении животных по весу на 50% меньших, чем контроль, но зато достигших половой зрелости вдвое скорее по сравнению с контрольными. Что же касается противоречивости результатов в опытах с отдельными животными, то, как правильно отмечают некоторые исследователи, она должна быть отнесена прежде всего за счет неоднородности материала, над которым производился эксперимент, а также за счет различия в приготовлении экстрактов и отчасти в пищевом режиме подопытных животных (Тренделенбург). Но какова бы ни была причина разногласий, до сих пор ясных результатов с гиперэпифизацией получить не удалось, а потому они ничего не дают нам для объяснения внутрисекреторной функции эпифиза.

И клинический материал, накопленный за последнее время, заставляет более осторожно относиться к гипотезе Пеллици. Описано много случаев раннего полового созревания у мальчиков, где эпифиз не был поврежден, или, наоборот, при нахождении в эпифизе тератом не было обнаружено никаких намеков на раннее созревание. Таким образом, все это вместе взятое заставляет нас пока отказаться от желания установить прямую связь между развитием гонад и инкреторной деятельностью эпифиза. Обратной зависимости, т. е. каких-либо изменений в эпифизе у кастрированных животных, обнаружить с достоверностью пока также не удалось, хотя и имеются указания (Ашнер, Андриани, Варчеллана), что у молодых еще неполовозрелых животных после кастрации происходит даже атрофия эпифиза. Имеются и противоположные указания на то, что в данном случае происходит не атрофия, а, наоборот, гипертрофия эпифиза. Некоторые исследователи описывали изменения в эпифизе во время беременности и кормления, но эти данные нуждаются в тщательной проверке (см. главу—клиника заболеваний Эпифиза).

Прямой связи между эпифизом и гипофизом, повидимому, не существует. Однако различными авторами описывались довольно отчетливо выраженные морфологические сдвиги после экстирпации эпифиза. Так, Урекия и Григориу находили в гипофизе эпифизектомированных кур значительное увеличение числа эозинофильных клеток передней доли наряду с общим увеличением веса всего гипофиза, что совпадает с приведенными выше данными, устанавливающими увеличение в росте. Позднее Хальвег показал, что при введении животным экстрактов эпифиза число эозиновых клеток в гипофизе увеличивается, хотя надо было бы ожидать как раз обратного, если действительно вещества эпифиза действуют тормозяще на выработку гормона роста.

В заключение мы считаем нужным остановиться еще на некоторых морфогенетических проявлениях влияния веществ эпифиза. Хотя они и не дают ничего для понимания эндокринной роли этой железы, но все же представляют некоторый интерес. Мы имеем в виду наблюдения Мак Корда и Аллена над пигментацией личинок американских лягушек. Скармливая головастикам вещество эпифиза, можно видеть, что по сравнению с контрольными головастиками, находящимися в тех же условиях содержания, но питающимися мышцами или другими органами, опытные головастики уже через 25 минут после дачи веществ эпифиза начинают светлеть, причем это посветление охватывает все тело. Эта реакция вызывается сжатием меланофоров, которые в нормальных условиях и при ином питании всегда расширены и обусловливают тем самым общую окраску кожи. Надо думать, что здесь проявляется тормозящее действие вещества эпифиза на меланофорный гормон, если допускать, что у амфибий он один контролирует расширение и контракцию меланофоров.

Мак Корд установил также стимуляцию делений инфузории paramecium при добавлении к среде экстрактов из эпифиза. Каков механизм этого явления, до сих пор еще не выяснено, так как в контроле—в условиях такого же питания экстрактами других органов—подобного стимулирующего действия получить не удавалось.

Из общефизиологических данных отметим, что при введении внутривенно экстрактов из эпифиза кровяное давление (Абел и Кобота) может значительно падать, что, повидимому, зависит от присутствия в тканях эпифиза небольшого количества гистамина (Мак Корд).

НАДПОЧЕЧНИКИ (GLANDULAE SUPRARENALES)

Анатомия

Надпочечники у млекопитающих и человека представляют парный орган, помещающийся в задне-верхней части брюшной полости на верхне-внутренней поверхности почек. Это тела закругленно-треугольной формы темножелтоватого цвета с морщинистой и складчатой поверхностью. Самая большая из складок образует на передней поверхности ворота (hilus), куда входят артерии и откуда выходит центральная вена и лимфатические сосуды (рис. 51).

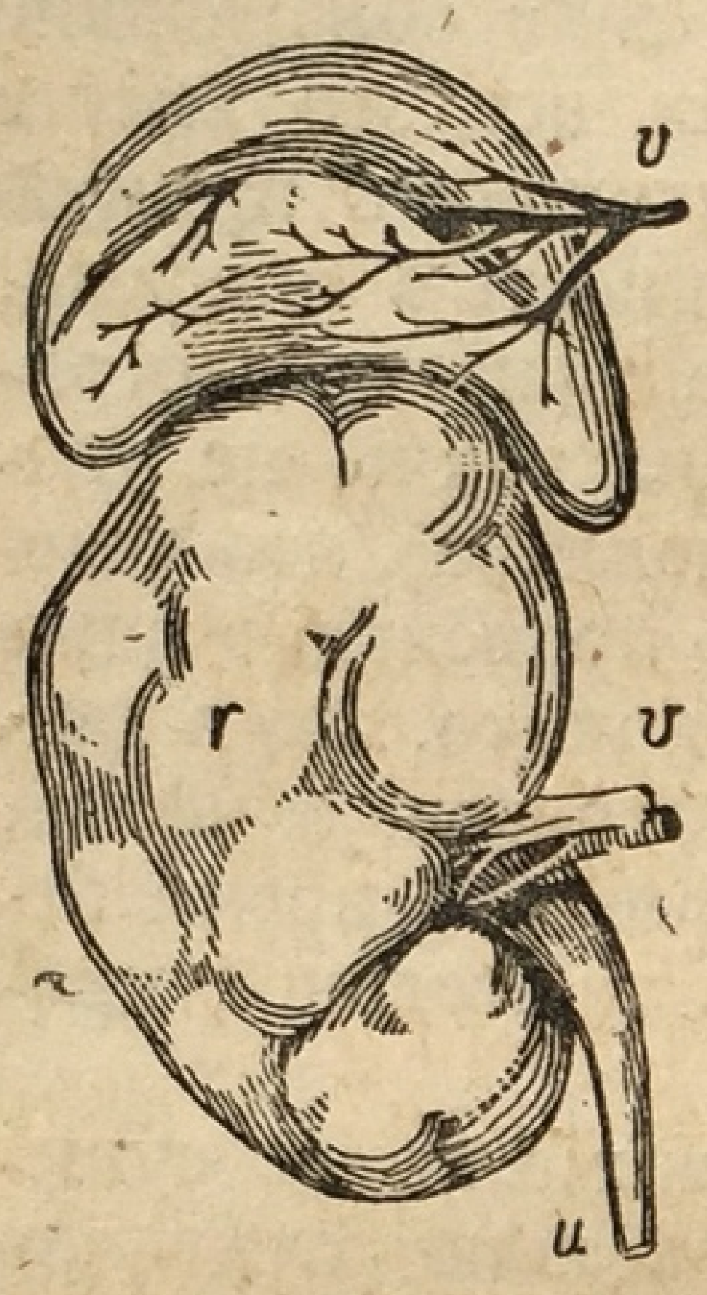


Рис. 51. Вид с вентральной стороны правой почки и надпочечника вполне развитого плода человека.

r—почка (лопастная у плода); *v*—почечные сосуды; *u*—мочеточник; *s*—надпочечник, продольная складка—ворота надпочечника; *v*—вена надпочечника, образованная сосудами, идущими от поверхности надпочечника, а также веной, выходящей из ворот надпочечника.

Надпочечники всегда окружены жировой тканью, которая образует жировую капсулу, и всегда помещаются в почечном ложе, соединяясь с почками в месте их соприкосновения рыхлой соединительной тканью.

Поверхность надпочечников покрыта тонкой, но весьма прочной капсулой, в состав которой входят, кроме плотной соединительной ткани, и гладкие мышечные волокна. От капсулы отходят фиброзные связки, образованные выстилкой брюшины, при помощи которых надпочечники соединяются с различными органами и прочно удерживаются на своем месте.

Отходящие от левого надпочечника соединительные тяжи соединяют его с аортой, печенью, диафрагмой, а соединительные тяжи от правого соединяют его с нижней полой веной, печенью, диафрагмой. При помощи этой же выстилки брюшины надпочечник соединяется еще и с селезенкой, желудком и частично с поджелудочной железой.

Как и все эндокринные железы, надпочечники вариируют как по своим размерам, так и по весу. У человека средние их размеры следующие: высота 27—30 мм, ширина 25 мм, толщина 4,5 мм (за исключением основания, где толщина почти вдвое больше). Средний вес каждого надпочечника не превышает 6—7 г и прочно устанавливается только к 20 годам.

В настоящее время имеются достаточно определенные указания на различия в весе надпочечников в разные периоды жизни (Шильфс). Характерно, что до момента половой зрелости абсолютный вес надпочечников у женщин ниже, чем у мужчин, но между 16 и 20 годами проявляется как раз обратное соотношение (вес надпочечников женщин делается большим); к 30 годам или немного позднее вес их у женщин вновь уменьшается (у мужчин он больше). Вес тела, повидимому, не находится ни в какой зависимости от веса надпочечников, но зато совершенно определенно выступает прямая связь между размерами тела и величиной надпочечников. Разрезав надпочечник, можно убедиться, что он состоит из двух различно окрашенных частей—поверхностной кортикальной, или **коркового** вещества, и внутренней, или **мозгового** вещества (рис. 52).

N13

Корковое вещество в своих поверхностных слоях имеет желтоватую окраску, а в более глубоких—коричневатую; мозговое вещество более светлое и обычно окрашено в розоватый цвет. Как показали эмбриологические, физиологические и гистологические исследования, эти два вещества, отличающиеся уже по внешнему виду, являются двумя совершенно различными железами, соединенными анатомически в один орган. Генле впервые открыл, что внутренняя часть железы, или мозговое вещество очень легко окрашивается в растворах хромовых солей в коричневый цвет, и поэтому оно было названо хромаффиновой тканью.

Надпочечники снабжаются кровью более обильно, чем все остальные органы (рис. 53). В минуту они получают крови в 6 раз больше, чем весят сами. Снабжение кровью осуществляется из трех источников. От a. phrenicae inferior отходит верхняя надпочечная артерия (a. suprarenalis superior), от аорты—средняя надпочечная артерия (a. suprarenalis media) и, наконец, от почечной артерии отходит задняя надпочечная артерия (a. suprarenalis inferior). Все три перечисленные артерии образуют хорошо развитую сеть анастомозов и, достигая поверхности надпочечника, отдают много мелких ветвей, переходящих в густую сеть капилляров, которые располагаются между полосками и тяжами клеток клубочковой и пучковой зон. Стенки капилляров очень тонки и состоят всего из одного слоя растянутых эндотелиальных клеток. В ретикулярной зоне капилляры делаются широкими, принимая характер синусов, и приходят, таким образом, в очень тесное соприкосновение с клетками. Эти синусоидно расширенные капилляры соединяются с венозными синусоидами мозгового вещества. Другая часть артериальных веточек, проникая через корковое вещество и доходя до мозгового, образует в нем синусоиды. Сливаясь в мозговом веществе друг с другом, синусоиды образуют мелкие выносящие вены мозгового вещества[1], к которым присоединяются вены из капсулы и коркового слоя, и в конце концов образуется одна центральная вена, выходящая из ворот надпочечника (v. suprarenalis). Вена, отходящая от правого надпочечника, впадает в v. cava большей частью

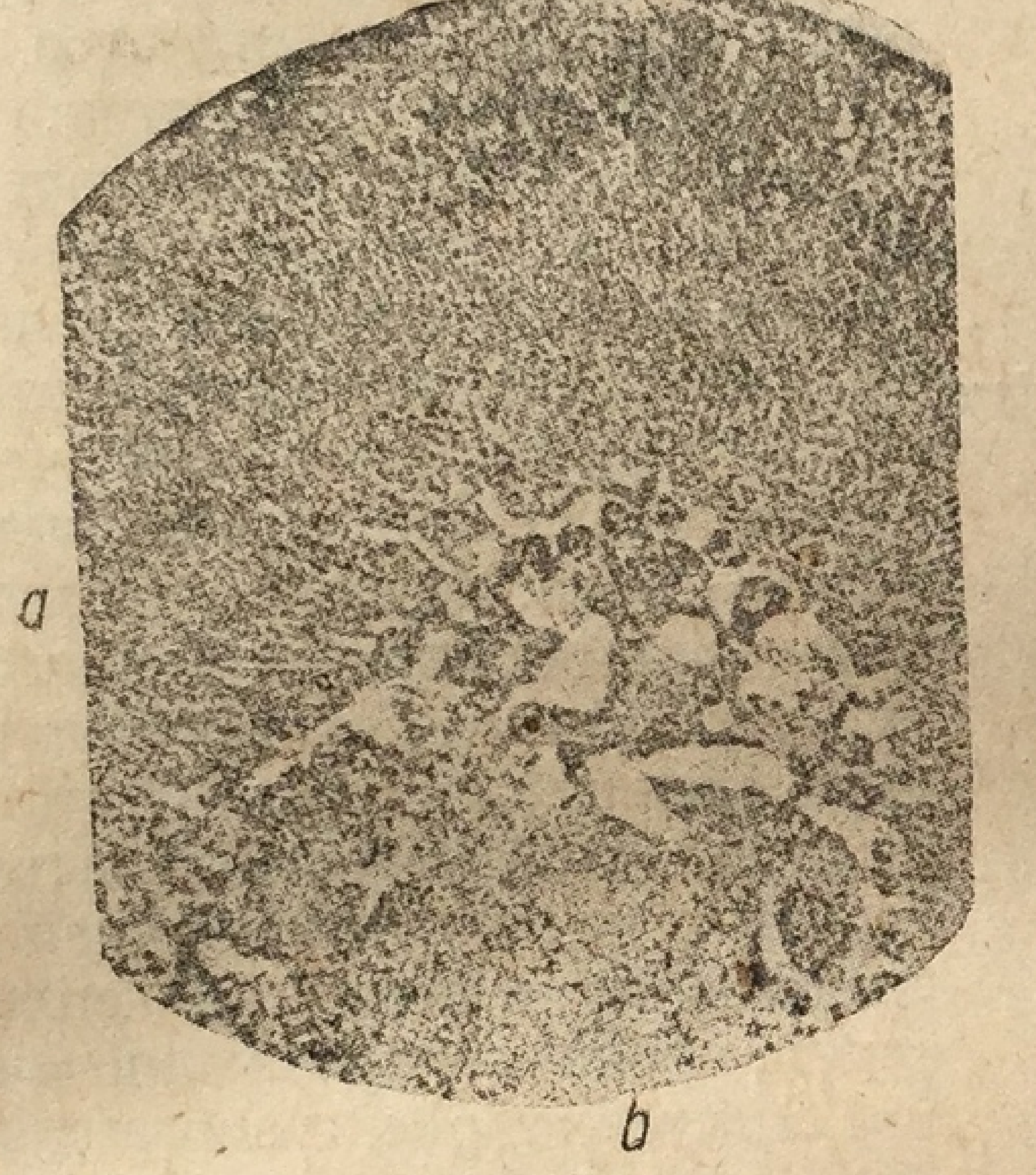


Рис. 52. Разрез надпочечников мыши.
a—корковое вещество; *b*—мозговое (микрофото).

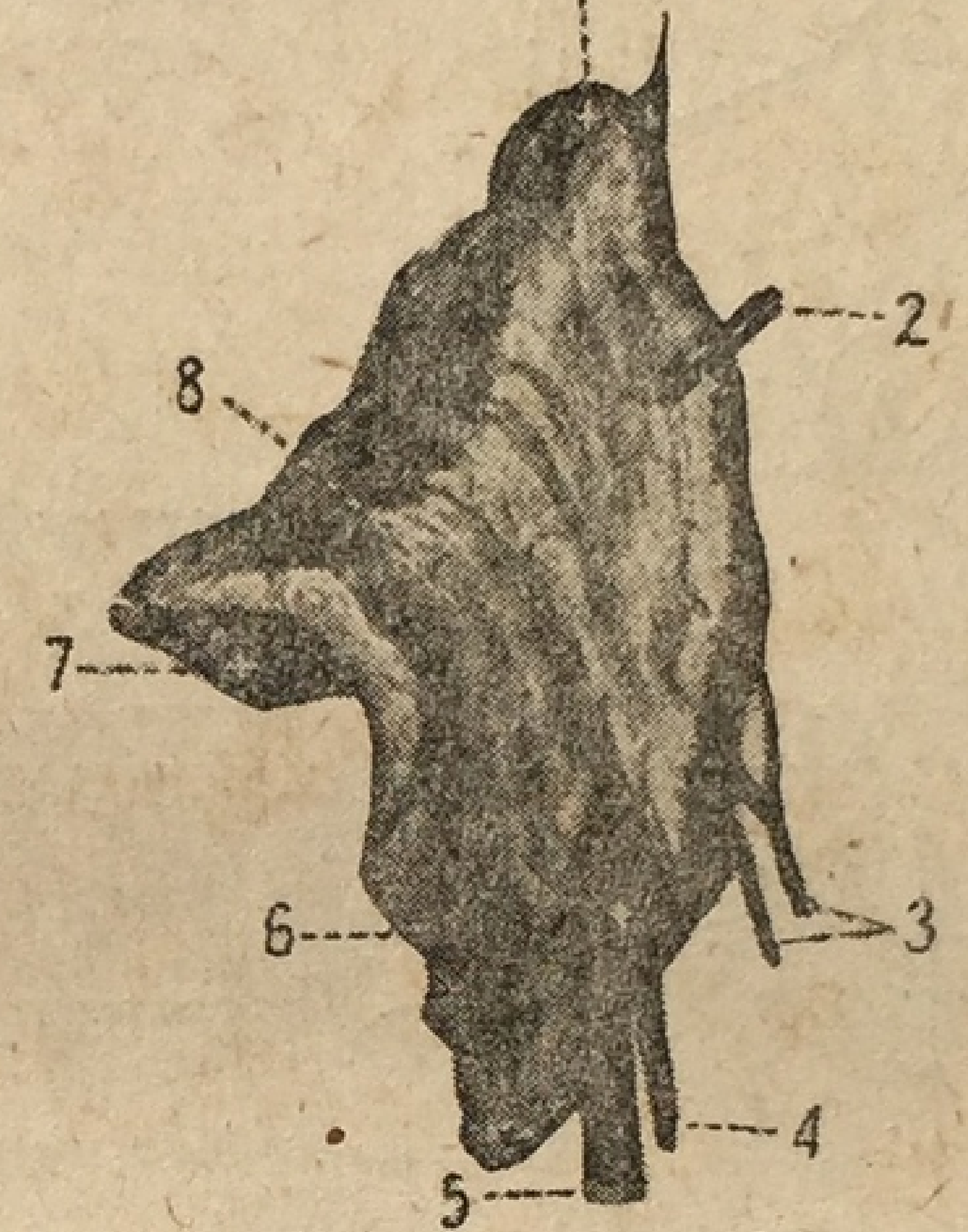


Рис. 53. Надпочечник взрослого человека (правый).
1—apex suprarenalis; *2*—v. suprarenalis accessoria; *3*—a. suprarenalis media; *4*—a. suprarenalis inferior; *5*—v. suprarenalis; *6*—hilus; *7*—basis glandulae suprarenalis; *8*—facies anterior.

---

[1] Характерно, что наиболее крупные из них в своей стенке имеют расположенные продольно клетки гладкой мускулатуры.

самостоятельно, но часто и совместно с поясничной веной. Вена левого надпочечника соединяются соответствующей почечной веной (v. renalis sinistra). Вокруг капсулы имеется венозное сплетение, соединяющееся с венозным сплетением почек (Тюфье и Лежар) и, повидимому, имеющее связь и с венами диафрагмы.

Лимфатические сосуды имеются во всех разделах надпочечника. Они образуют сетчатые разветвления в мозговом веществе, которое соединяется лимфатическими сосудами коры с лимфатическим сплетением, располагающимся под капсулой. Характерной особенностью лимфатических капилляров, как и кровеносных сосудов, является их теснейшая связь с клетками. Оттекающая лимфа, как теперь установлено, прежде всего попадает в лимфатические железки, расположенные вдоль аорты.

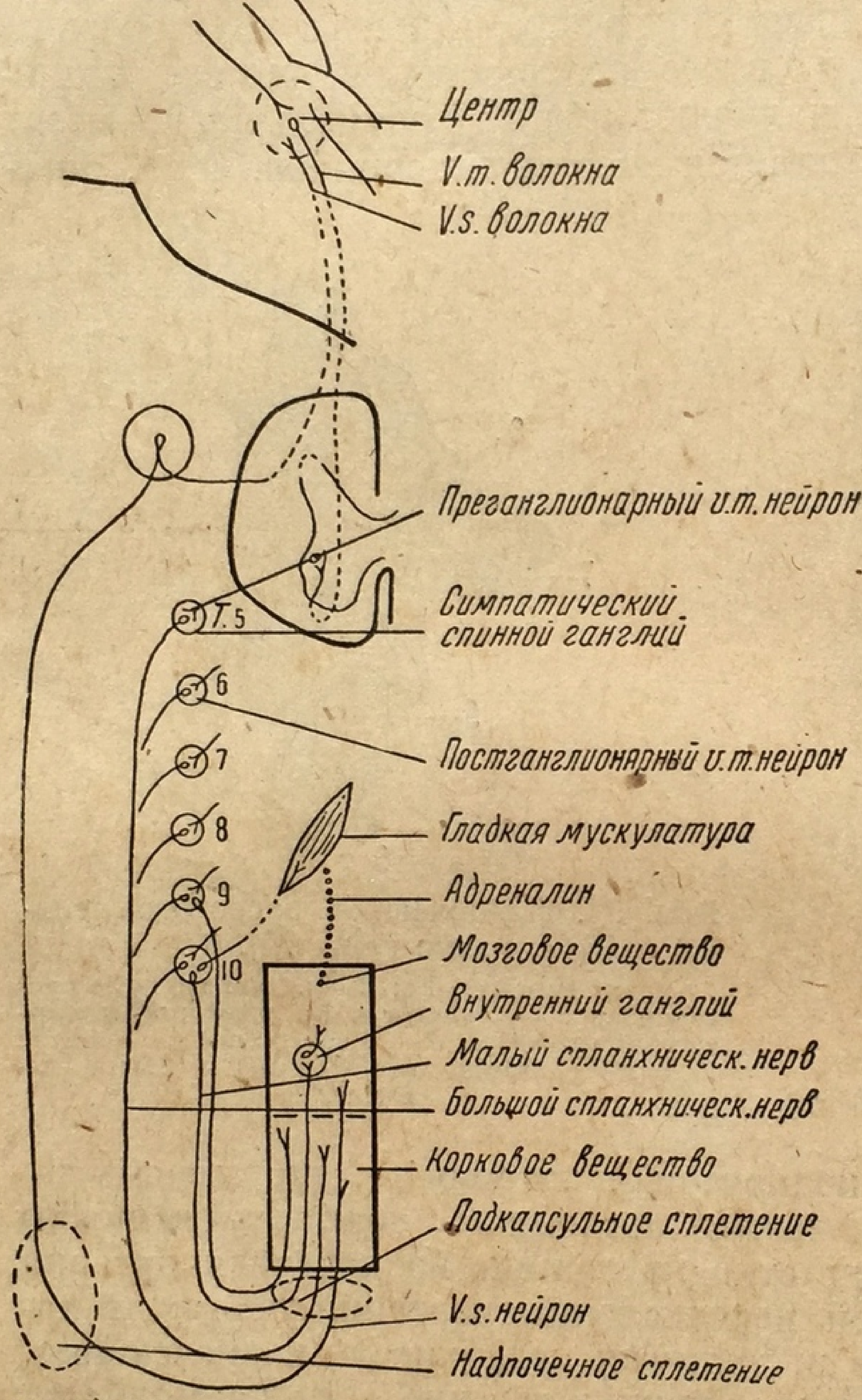

Центр
V.m. волокна
V.s. волокна
Преганглионарный v.m. нейрон
Симпатический спинной ганглий
T.5
6
Постганглионарный v.m. нейрон
7
8
Гладкая мускулатура
9
Адреналин
10
Мозговое вещество
Внутренний ганглий
Малый спланхническ. нерв
Большой спланхническ. нерв
Корковое вещество
Подкапсульное сплетение
V.s. нейрон
Надпочечное сплетение

Рис. 54. Схема возможной иннервации надпочечников.

v. m—висцеро-моторные; *v.s*—висцеро-сензорные нервные волокна.

Иннервация надпочечников до сих пор еще изучена недостаточно. Известно, что надпочечники обильно снабжаются нервами. По подсчетам Келликера каждый из них получает не меньше 33 отдельных веточек. Эти веточки отходят непосредственно от солнечного сплетения, проходят через надпочечное сплетение (plexus suprarenalis), которое образовано ветвями plexus coeliacus, plexus phrenicus и plexus renalis (рис. 54).

Вошедшие в капсулу нервные волокна образуют сплетение как в самой капсуле, так и в слое между корковым и мозговым веществом. Отходящие от такого сплетения веточки проникают в пространство между тяжами клеток по ходу сосудов и непосредственно по соединительной ткани, осуществляя таким образом иннервацию как сосудов, так и клеток, на поверхности которых образуют нервные окончания (Пинес, Колосов).

Нервные волоконца, проникающие до мозгового вещества, образуют здесь вновь сплетение, от которого отходят тончайшие волоконца, разветвляющиеся и заканчивающиеся между клетками. Как в мозговом веществе, так и в глубоких слоях коркового вещества часто встречаются собранные в группы клетки, по своему виду не отличающиеся от клеток симпатических нервных узлов. Однако эти группы клеток нельзя считать симпатическими ганглиями надпочечников, так как по исследованиям Эллиота после перерезки спланхнических ветвей почти лишенные миелина волокна, идущие к надпочечнику, подвергаются дегенерации в направлении к их окончаниям в мозгу. Следовательно, они являются преганглиолярными, а не постганглиолярными волокнами. Этот же исследователь на основании своих наблюдений высказал предположение, что имеется особый нервный центр, контролирующий секрецию и выделение адреналина и расположенный, вероятно, поблизости от бульбарного вазомоторного центра. Однако другие авторы помещают его в субталамических областях. Рис. 54 дает нам приблизительное понятие об иннервации надпочечника и, кроме того, демонстрирует возможное отношение надпочечников к центральной нервной системе.

Развитие

Онтогенез.

Корковое и мозговое вещества резко отличаются друг от друга по своему гистологическому строению. Это различие обусловлено не только их функцией, но и происхождением из различных зачатков. Корковое вещество развивается из мезодермальных клеток, в то время как мозговое развивается из тех же клеток, которые дают начало невробластам, образующим в дальнейшем симпатические ганглии.

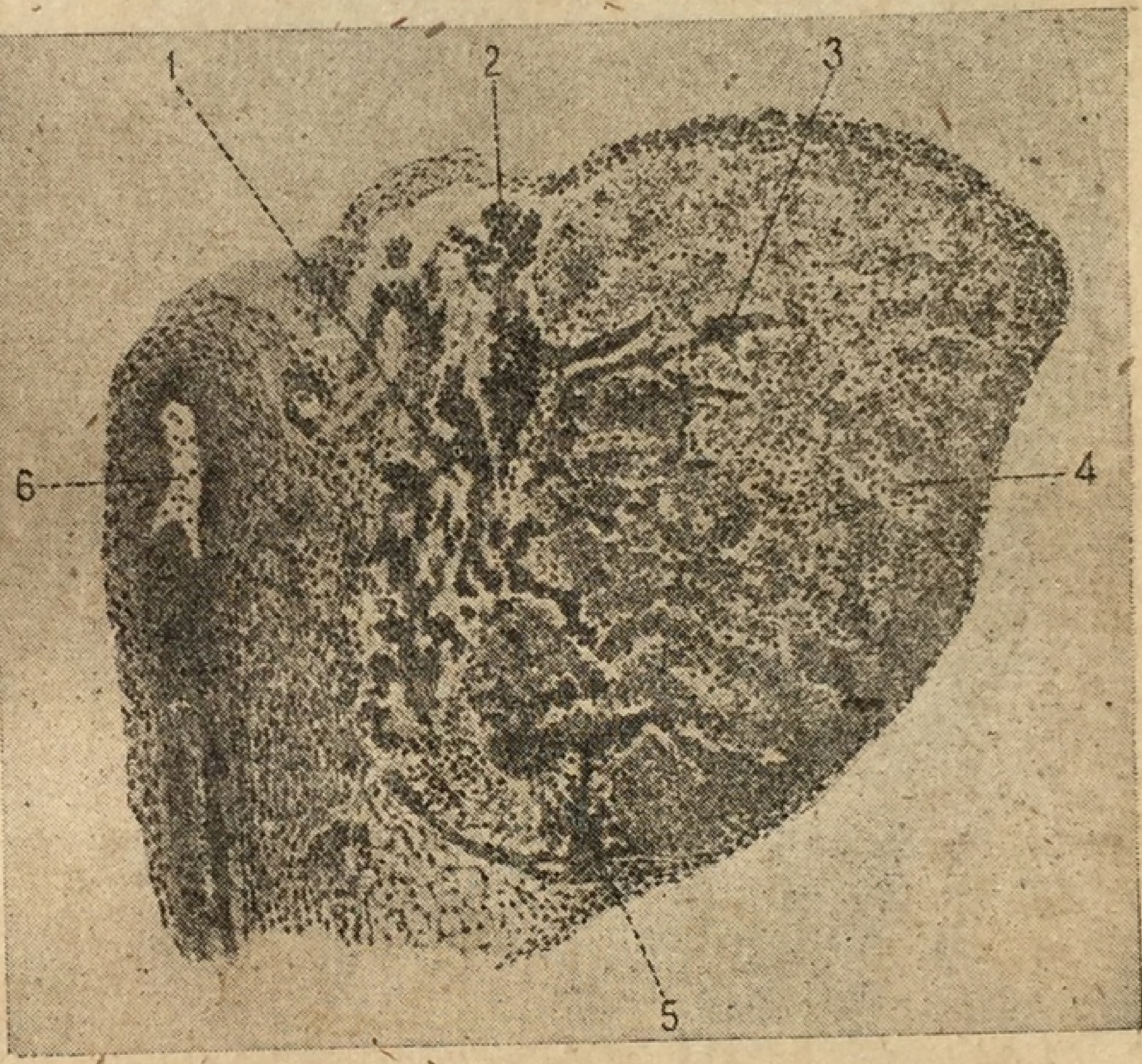


Рис. 55. Развитие надпочечника. Разрез через зачаток надпочечника человеческого зародыша 17 мм длиной.

2—3—5—симпатогонии; *1* — симпатикус; *4*—зачатки ткани коркового вещества; *6*—аорта (по Визелю из Полля).

Развитие коркового вещества начинается у человека и млекопитающих раньше, чем развитие мозгового. Корковое вещество закладывается очень рано [у человека следы его закладки можно найти уже на 23—25-й день (Полль)] в виде ряда выпячиваний эпителия боковой стенки целома, направленных в полость тела и расположенных по обе стороны брыжейки. Первоначально зачатки имеют округлую или яйцевидную форму и остаются в связи с целомным эпителием, но в дальнейшем они отделяются от него и, прилегая к его гладкой поверхности, дают выросты в мезенхимную ткань между вольфовым телом и аортой. Очень вероятно, что в это же время зачатки сливаются друг с другом и некоторое время располагаются в тесном соседстве с развивающимися половыми железами. В то же время начинается развитие и хромаффиновой ткани, обособляющейся из определенных зачатков—закладывающихся узлов симпатического нерва. Как известно, узлы образуются из клеток, называемых симпатогониями; из этих клеток в дальнейшем одновременно диференцируются симпатобласты—в будущем симпатические нервные клетки, и хромаффинобласты—будущие клетки мозгового вещества. Дальнейший процесс заключается в формировании надпочечника. Вокруг интерренальных зачатков (корковое вещество) образуется соединительнотканная капсула, а клетки, расположенные между скудной соединительной тканью и сосудами, начинают располагаться рядами, образуя тяжи, направленные от периферии к центру.

К концу пятой недели у человека тяжи выражены уже достаточно хорошо. В этой стадии около интерренальных тел можно заметить элементы симпатикуса, состоящие из симпатогониев. Отдельные группы их (4—6 симпатогониев) начинают прорывать капсулу в головном и срединном отделе интерренальных тел и, входя в зачаток, располагаются между его клетками; вместе с ними врастают в будущее корковое вещество и нервные волокна (рис. 55).

После этого начинается врастание симпатогониев с нижнего конца боковых сторон зачатка, но проникшие сюда клетки пока еще не достигают центра, располагаются между тяжами клеток, образующих ретикулярную и пучковую зоны, и в пространстве между мелкими клетками будущей клубочковой зоны и ткани капсулы.

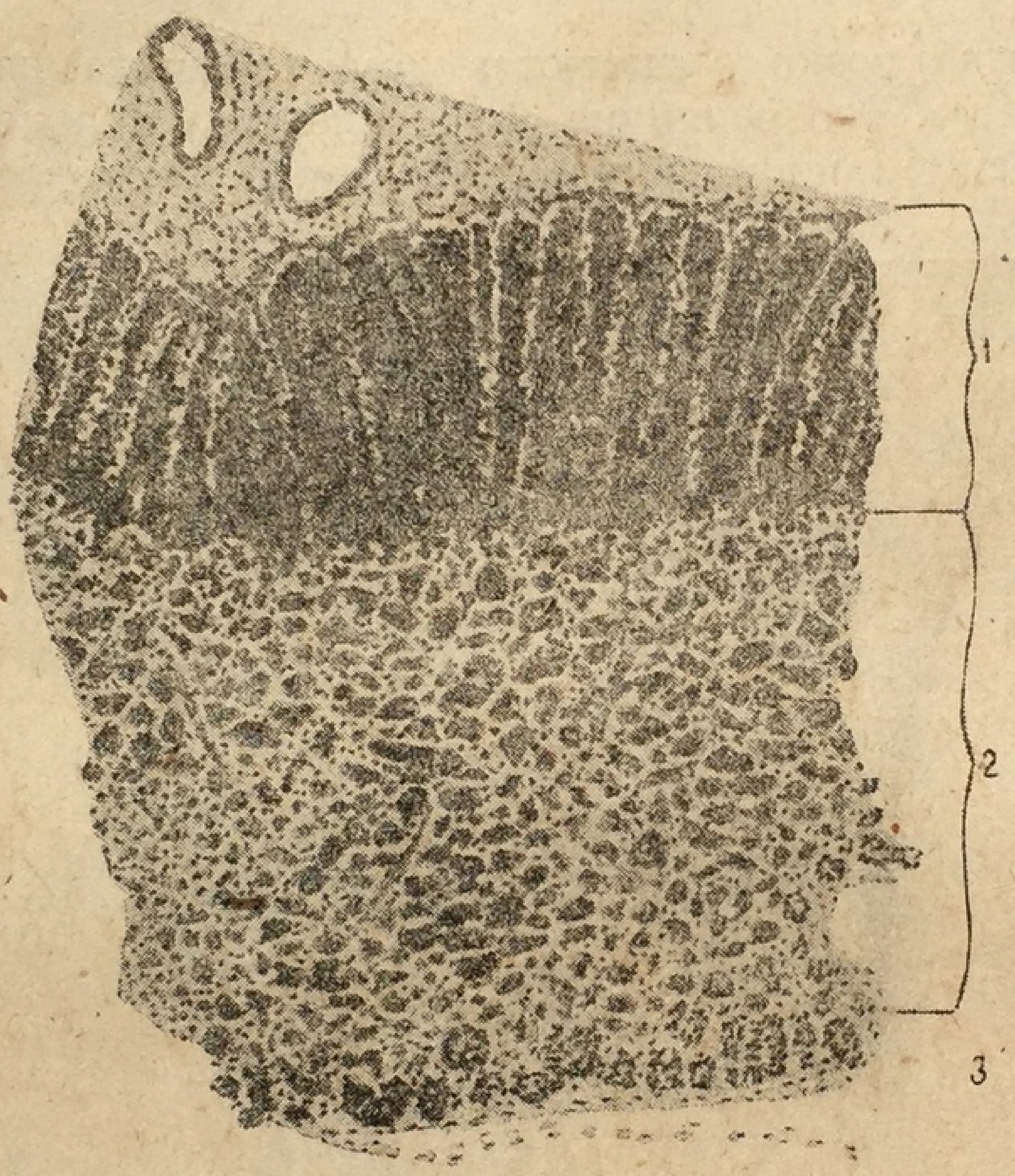


Рис. 56. Разрез через надпочечник двенадцатидневного ребенка.

1—внешняя часть коры; *2*—большие клетки, образующие связующую зону коркового вещества; *3*—тонкий слой мозгового вещества, как раз под ним центральная вена (по Эллиоту и Артуру из Шарпей и Шефера).

В этих стадиях хромаффинобластов еще нет; они появляются позже, когда врастающие симпатогонии проникают далеко внутрь зачатка. Симпатогонии отличаются от них более темной окраской своей протоплазмы. У человеческого эмбриона в 60 мм врастание симпатогониев еще продолжается, и поэтому весь зачаток заполнен этими клетками.

Следующий этап характеризуется все бо́льшим и бо́льшим обособлением хромаффинобластов в центральных частях вокруг развивающихся кровеносных синусов. На четвертом месяце в протоплазме появляются характерные зернистости, дающие типичную окраску на адреналин. Диференцировкой на зоны коркового слоя и окончательным вытеснением хромаффинобластов к центру заканчивается развитие надпочечников у эмбрионов. Но этим развитие надпочечников еще не заканчивается. После рождения и до момента полового созревания надпочечники испытывают очень сложные процессы перестройки; подробно описывать мы их не будем, а упомянем только об одном интересном явлении. К моменту рождения надпочечники представляют сравнительно большие тела; корковый слой развит весьма мощно и, как показывает гистологическое его изучение, состоит из двух слоев—собственно коры и так называемой связующей зоны (рис. 56).

К концу первого года связующая зона, испытывая жировое перерождение, дегенерирует, а ближайший к ней слой (будущая сетчатая зона) разрыхляется и начинает разрастаться по сильно наполненным кровью капиллярам. На месте исчезнувшей зоны разрастается соединительная ткань, образуя как бы капсулу вокруг мозгового вещества, но и она в дальнейшем при окончательной диференцировке мозгового вещества постепенно исчезает, и надпочечники принимают в конце концов типичный вид. С этого момента дальнейшая перестройка выражается в относительно интенсивном росте мозговой и корковой ткани, который обычно заканчивается к началу половой зрелости.

Двойственность происхождения надпочечников, устанавливаемая изучением их эмбрионального развития, хорошо согласуется с данными сравнительной анатомии этих желез у различных позвоночных. Так, у рыб обе системы—мозговая, или хромафиновая, и корковая, или интерренальная,—анатомически представлены двумя различными системами органов. У селяхий медулярная система образована (рис. 57) маленькими парными тельцами, которые состоят из хромафиновой ткани, находящейся в соединении с симпатическими ганглиями. Корковая система лежит отдельно; она представляет собой непарные тела, располагающиеся по средней линии между почками и обычно называемые интерренальным телом. У амфибий мы встречаем уже иные отношения. У них хромафиновая система теряет связь с симпатическими узлами и частично вступает в соединение с интерренальной системой. Еще большее соединение обеих систем в один орган мы находим у рептилий и у птиц. Хромафиновая система у них входит уже в состав интерренальной, но разделение на отделы выражено крайне неясно. Хромафиновые клетки диффузно рассеяны между тяжами интерренальной системы. И только у млекопитающих обе системы, соединенные в один орган, резко обособлены друг от друга гистологически.

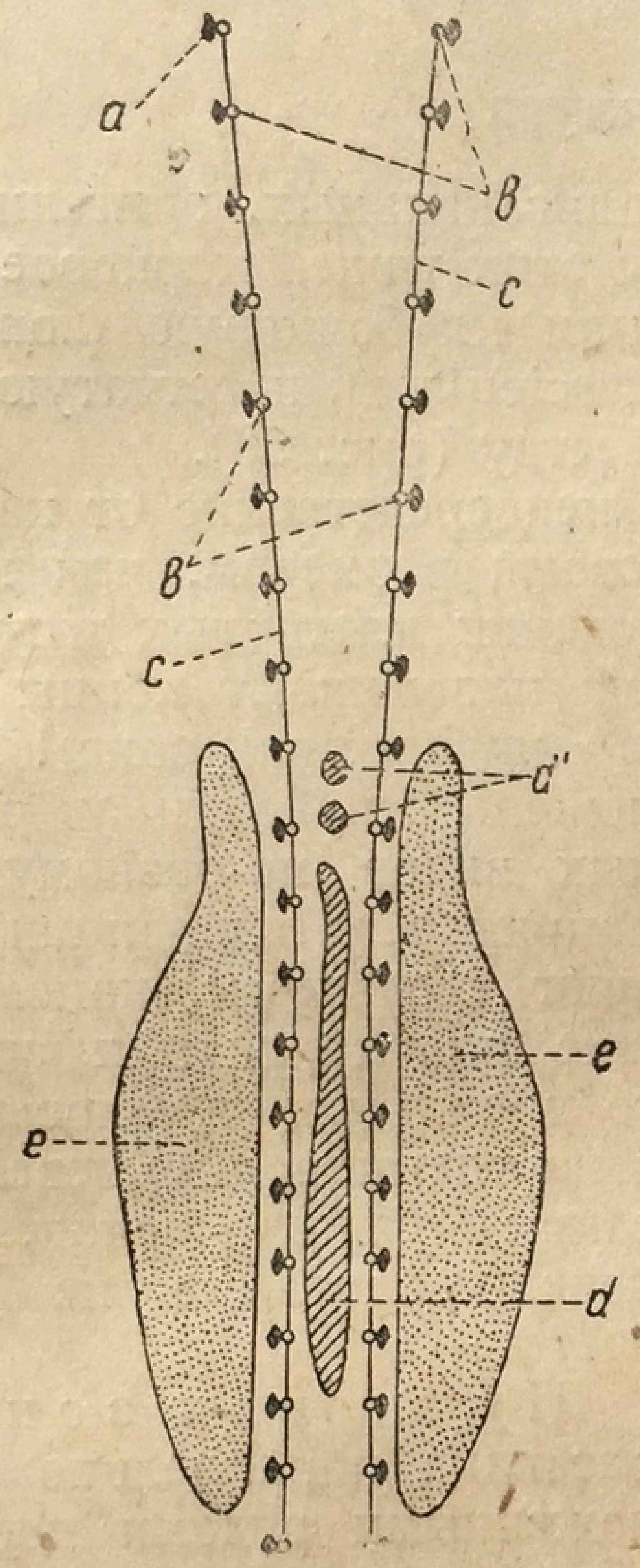


Рис. 57. Схема строения надпочечников у акул.

a—парные хромафинные тельца (мозговое вещество), прилежащие к симпатическим ганглиям (*b*); *c*—симпатический ствол; *d*—интерренальные тела (корковое вещество); *d'*—добавочные интерренальные тельца; *e*, *e* — почки (по Винсенту).

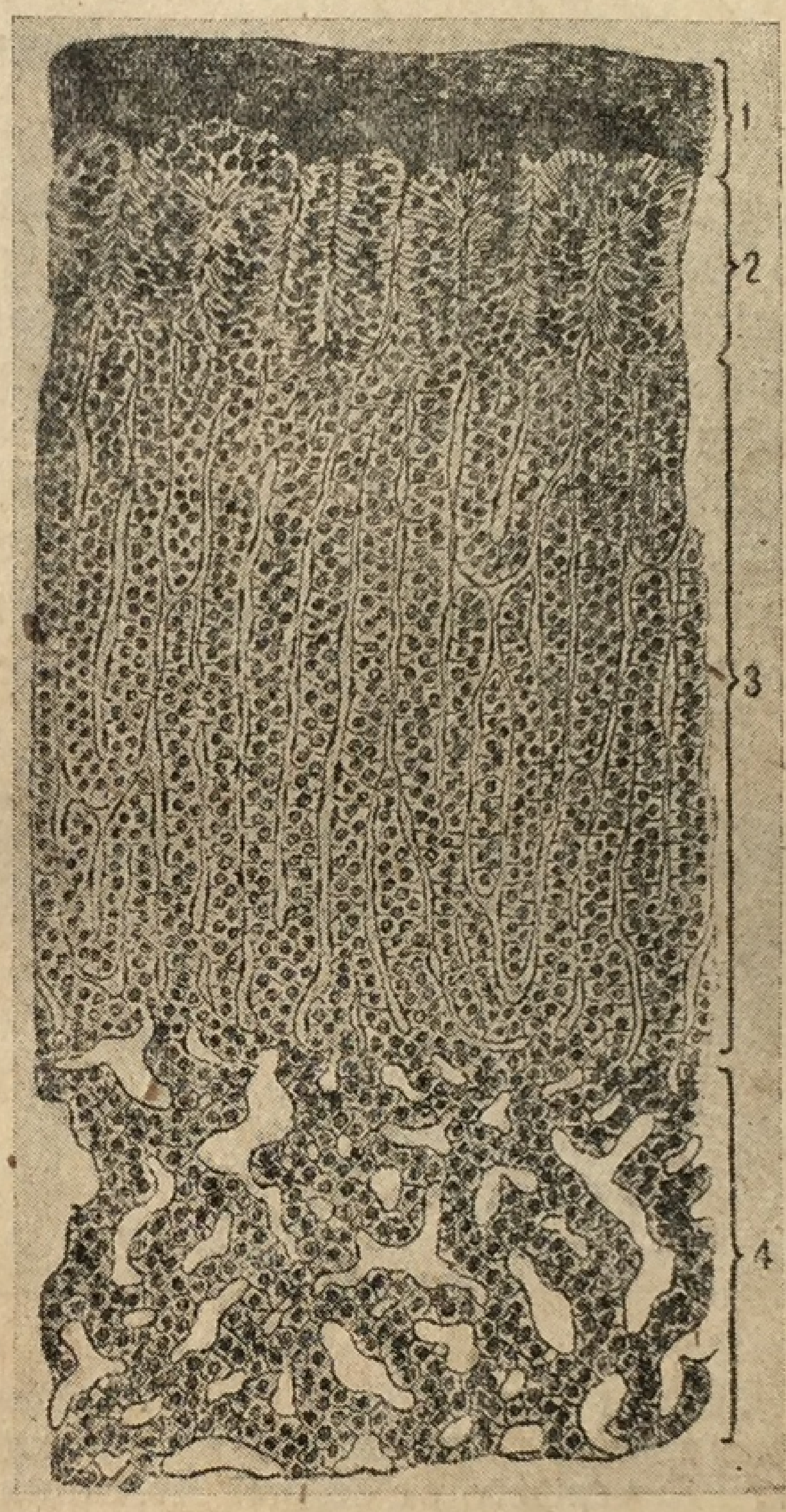


Рис. 58. Разрез через корковое вещество надпочечника собаки.

1—соединительнотканная капсула; *2*—zona glomerulosa; *3*—zona fasciculata; *4*—zona reticularis (из Бема и Давыдова).

Сравнивая эмбриогенез надпочечников у млекопитающих с развитием их у различных классов позвоночных, нетрудно убедиться, что эмбриональное развитие надпочечников (онтогенез) в общем повторяет развитие этой системы в ряду позвоночных (филогенез). Сначала возникают отдельные зачатки (как у рыб), затем происходит сближение, как у амфибий, образование диффузного органа (птицы) и, наконец, перестройка, ведущая к двойственности анатомически единого органа.

Замечательно (Эллиот и Текет), что чем ниже по развитию стоит животное, тем относительно больше развивается интерренальная ткань.

Гистологическая структура

Корковое вещество состоит из тяжей полигональных, эпителиобразных клеток. В зависимости от расположения этих тяжей корковое вещество разделяют на три зоны: наружную, или клубочковую (zona glomerulosa), срединную, или пучковую (zona fasciculata), и сетчатую (zona reticularis), прилегающую к мозговому веществу (рис. 58).

Клубочковая зона начинается непосредственно от капсулы и состоит из тяжей клеток, меньших по своим размерам, чем клетки остальных разделов. По характеру расположения клеточных тяжей образованные здесь тканевые структуры весьма напоминают концы желез дна желудка, откуда и происходит название «клубочковая зона». Расположены клубочки у различных видов по-разному; так, например, у лошади они образуют структуры, напоминающие полукруги или арки, в то время как у человека эта зона клеток весьма невелика и таких больших аркад, как у лошади, никогда не развивается.

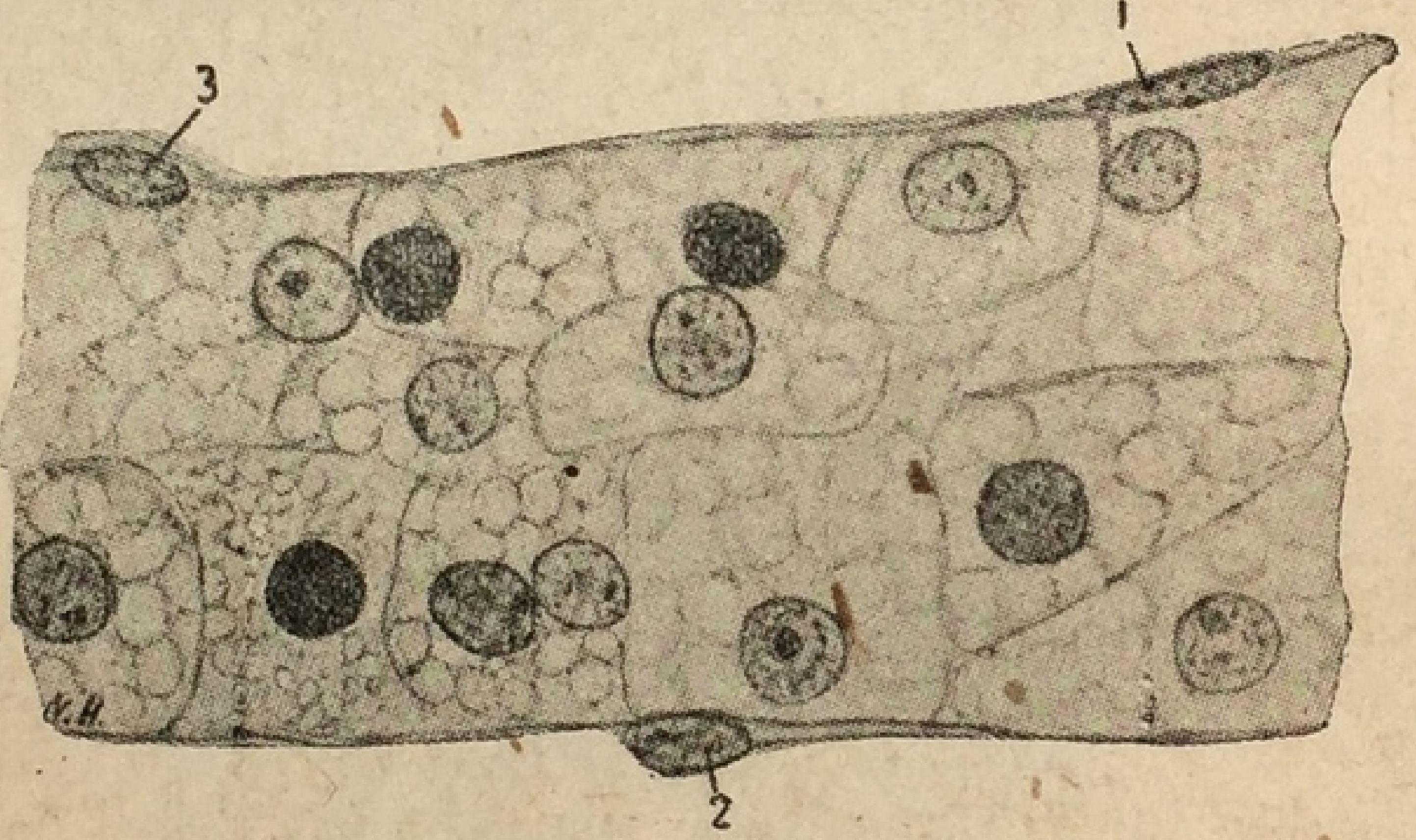


Рис. 59. Клетки тяжей в zona fasciculata коркового слоя надпочечника 6-месячного ребенка, умершего от острой инфекции.

1—2—3—растянутые клетки синусоидов (по Максимову).

Пучковая зона образована параллельно расположенными рядами довольно объемистых клеток, окрашивающихся менее интенсивно, чем клетки коркового слоя. Друг от друга тяжи отделены тонкими прослойками соединительной ткани. В зависимости от вида животного и от его физиологического состояния между клетками этой зоны можно найти скопления клеток, образующих небольшие губчатые узлы (спонгиоциты). У некоторых животных они развиты в таком количестве, что образуют в пучковой зоне целый губчатый слой.

Сетчатая зона характеризуется тем, что клеточные тяжи образуют, особенно в ее самых глубоких слоях, анастомозы, придавая всей ткани сетчатый характер.

Между тяжами клеток, как уже указывалось, располагается соединительная ткань, в составе которой не удается обнаружить эластических волокон. Количество этой ткани весьма незначительно, а поэтому есть все основания считать, что она проникает сюда с сосудами и не является настоящей стромой железы.

Клеточные тяжи снабжены хорошо развитой сетью решетчатых волокон и капилляров синусоидального типа, благодаря тончайшим стенкам которых облегчается обмен между кровью и клетками (рис. 59).

Несмотря на различный характер клеток в трех зонах, у нас имеются все основания считать их стадиями развития одного и того же элемента.

У млекопитающих удается показать, что зачатковой, или камбиальной, зоной является клубочковая, клетки которой не теряют способности к размножению (неинтенсивному) в течение всей жизни (Мулон, Грем). Наиболее интенсивное размножение наблюдается обычно в поверхностных частях пучковой зоны, откуда и происходит замещение клеток.

По характеру включений, а также по окраске протоплазмы в настоящее время в корковом веществе различают два типа клеток: светлые и темные клетки. Светлые у лабораторных животных наиболее многочисленны. В протоплазме их накапливаются в большом количестве жировые капельки, выкрашивающиеся суданом и иногда чернящиеся осмием. Химическая природа этих жировых включений еще не определена, но, возможно, что у различных животных они имеют различный химический состав. У баранов они, повидимому, в клетках не отлагаются вовсе (Эллион и Текет). После их вымывания протоплазма клеток делается на препаратах прозрачной и вакуолистой. Наряду с каплями жировых веществ в протоплазме светлых клеток постоянно присутствуют двулучепреломляющие жировые капельки, заметно увеличивающиеся у гипофизэктомированных животных (Асколи и Леньяни) (рис. 60).

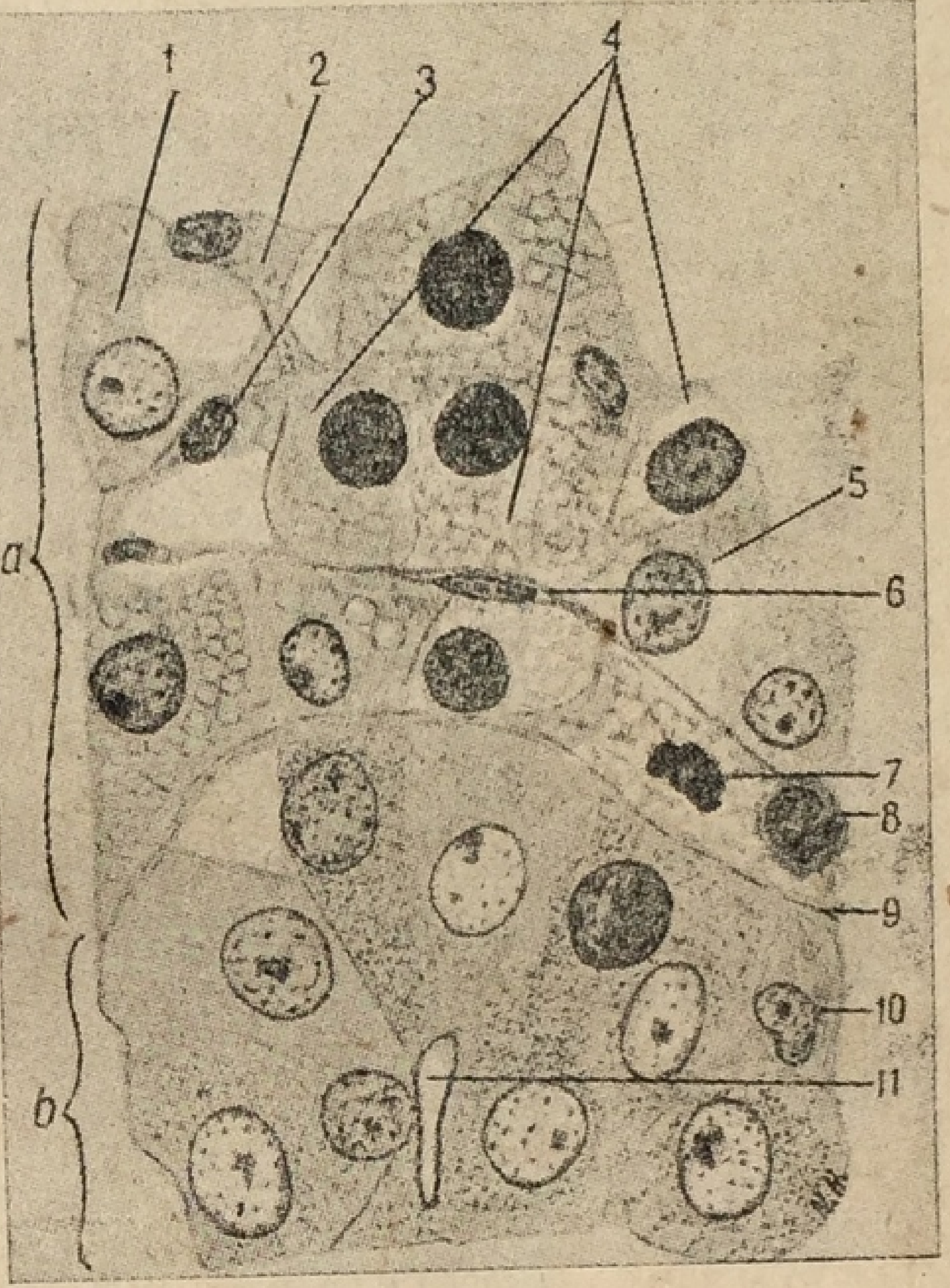


Рис. 60. Разрез надпочечников шестимесячного ребенка в месте соединения коркового и мозгового вещества при большом увеличении.

a—zona reticularis; *b*—мозговое вещество; 1, 5—светлые клетки; *2*—темные клетки; *3*—маленький лимфоцит в остатке от темной клетки; *4* — ранняя стадия дегенерации клеток ретикулярной зоны; *6*—гистиоцит; *7* — пикнотическое ядро дегенерирующей клетки; *8*—полибласт; *9*— соединительнотканная прослойка, отделяющая корковое вещество от мозгового; *10*—эндотелиальная клетка; *11* — вена (по Максимову).

Между гранулами и каплями жира в клетках располагаются маленькие зернышки пигмента и типичные митохондрии.

Описан в протоплазме этих клеток и сетчатый аппарат Гольджи (Пенса), но нет никаких указаний на его роль в процессе их секреции.

Второй тип — темные клетки — назван так потому, что протоплазма клеток довольно интенсивно окрашивается железным гематоксилином, а также красками, применяемыми для открытия митохондриев. Последнее обстоятельство дало повод некоторым авторам считать, что в этих клетках происходит растворение митохондриев и образование из них секрета клетки. Однако в настоящее время такое предположение должно быть отвергнуто. Между темными и светлыми клетками существуют постепенные переходы. Представляют ли эти переходы различные фазы активности клеток или же различные стадии цитоморфоза, решить трудно. Несомненным фактом можно считать, что клетки сетчатой зоны более старые, они не делятся, жир их исчезает, а на его месте развивается большое количество пигмента. Вообще надо отметить, что данные о цитологических особенностях описываемых клеток, особенно у человека, весьма скудны. Ничего не известно и о секреторной их деятельности; более или менее вероятным нужно считать образование капелек липоида из митохондриев (де Каста), но является ли липоид секретируемым веществом, до сих пор никем не доказано.

Мозговое вещество состоит из полиморфных эпителиальных клеток, располагающихся очень близко друг от друга и образующих то полоски, то отдельные гнезда и узелки, то сетчатую структуру. Это довольно большие клетки, превышающие по своим размерам клетки коркового вещества; округлые ядра их располагаются в прозрачной и светлой протоплазме большей частью эксцентрично. В каждой клетке путем специальной обработки можно установить наличие клеточного центра, аппарата Гольджи и большого количества митохондриев. Из других протоплазменных включений постоянно встречаются капли жира и зернышки пигмента. Наиболее характерной структурной особенностью этих однородных по своей морфологии клеток является отношение их к капиллярным синусоидам, которые располагаются в скудной соединительной ткани, находящейся между полосками и скоплениями клеток. Как показывает рис. 61, клетки мозгового слоя почти вплотную прилегают к тончайшей оболочке капиллярных венозных синусов, проходящих в мозговом веществе в самых разнообразных направлениях. Клетки эти, как уже было упомянуто выше, имеют большое сродство к солям хрома и поэтому были названы **хромафиновыми** или феохромными клетками. Дальнейшее изучение их протоплазмы показало, что реакция побурения зависит от присутствия в протоплазме особых гранул, приобретающих при обработке ткани раствором солей хромовой кислоты коричневатую окраску.

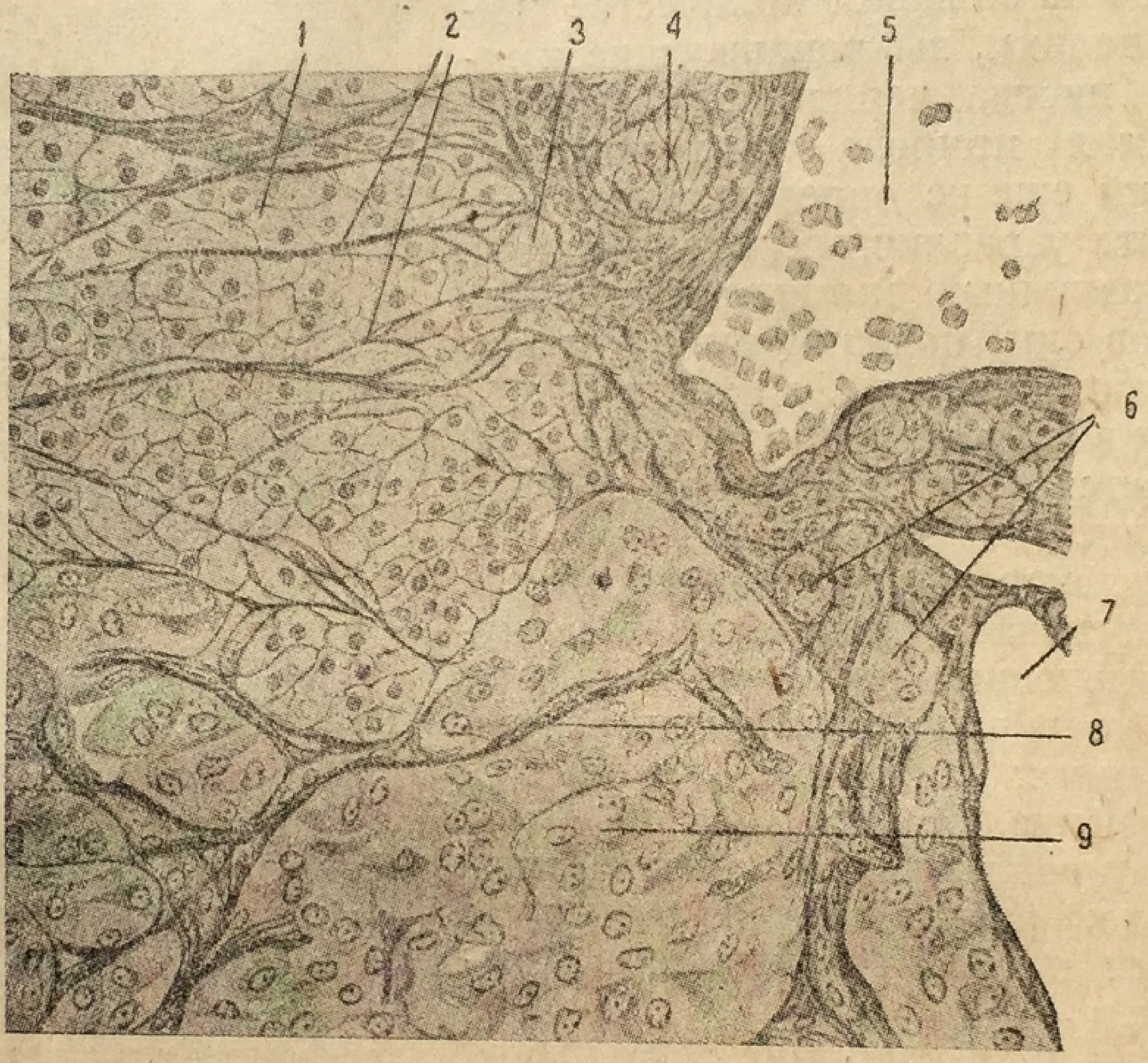


Рис. 61. Часть разреза надпочечника человека.
1—клетки коры; *2*—*8*—соединительнотканные прослойки; *3*—кровеносный сосуд; *4*—гладкие мышцы; *5*—вена мозгового вещества; *6*—ганглиозные симпатические клетки; *7*—*9*—клетки мозгового вещества (из Штера-Меллендорфа).

Эти гранулы дают также ряд других типичных цветных реакций. Так, в растворе полуторахлорного железа они окрашиваются в зеленый цвет. После обработки срезов осмиевой кислотой гранулы чернеют, т. е. восстанавливают по своей поверхности осмий, но в отличие от жиров и липоидов не бледнеют после продолжительной обработки терпентином (Кремер). Чернеют они и при обработке азотнокислым серебром.

После открытия Ольдрича и независимо от него Такамине, выделивших из надпочечников в кристаллическом виде вещество, обладающее большой фармакологической активностью и названное адреналином, стало совершенно ясным, что типически окрашивающиеся зернышки как раз имеют в своем составе адреналин, так как и адреналин in vitro дает те же характерные реакции. Это обстоятельство заставило обратить внимание на секреторный процесс в клетках мозгового вещества и изучить его более подробно. Оказалось, что чернеющие от осмия зернышки можно найти и в венозных синусах, прилежащих, как сказано выше, к клеткам. Зернышки эти настолько типичны, что никаких сомнений в их идентичности с зернышками клеток возникнуть не могло (Кремер).

Следовательно, этими наблюдениями было доказано, что зернышки, дающие адреналиновые реакции, выделяются в кровь. Оставалось доказать, что количество их в клетках соответствует физиологическим состояниям организма, когда адреналин в той или иной степени должен выделяться из мозгового вещества. Так, например, при экстирпации одного надпочечника другой обычно немного компенсаторно гипертрофируется—гистологическое исследование позволяет найти в клетках большое количество зернистостей, дающих реакцию на адреналин. Далее, как известно, после сахарного укола по Клод Бернару в крови появляется большое количество сахара; а так как адреналин необходим для превращения гликогена в сахар, то при повышенном сахарообразовании количество адреналина, выделенного в кровь, должно быть больше и соответственно этому количество зернышек, дающих адреналиновую реакцию, должно уменьшиться. Как показал Фальта, в действительности это так и есть: после сахарного укола окрашиваемость клеток мозгового вещества значительно понижается, что соответствует повышению адреналина в крови.

Таким образом, этими простыми опытами было доказано, что зернышки не только содержат в своем составе адреналин, но что они представляют зерна секрета клеток, выделяющегося непосредственно в кровь.

Заканчивая описание гистологии хромафиновых клеток, следует отметить, что хромафиновые клетки очень нежны и после смерти организма быстро распадаются; на фиксированных препаратах они сохраняются тоже очень плохо, что, естественно, затрудняет их исследование.

Гистофизиология

Удаляя надпочечники у животных, Броун-Секар установил их жизненную необходимость, так как после экстирпации обоих надпочечников животные гибли.

Дальнейшие многочисленные опыты показали, что это положение остается правильным для всех случаев, когда в организме не имеется добавочной ткани коркового вещества.

После одномоментного удаления животные в течение ближайших часов гибнут; если же операция производилась в два приема, то гибель наступала не так быстро. Средняя продолжительность жизни для различных животных составляет 5—6 дней. Лишь у крыс и мышей одномоментное удаление не вызывает гибели; имеются указания, что они могут жить более длительные сроки [у крыс 50% выживаний (Бидль)]. В результате удаления надпочечников у животного наступает адинамия, сопровождаемая характерными явлениями в различных системах органов, совершенно аналогичными симптомам аддисоновой болезни, при которой наблюдается недостаточность коры надпочечников.

При одностороннем удалении надпочечников никаких резких симптомов выпадения функции у оперированных животных не отмечается, а гистологическое исследование показывает значительную гипертрофию коркового вещества оставшегося надпочечника. Характерно и то, что гипертрофии подвергаются участки добавочной ткани коры, расположенные вне надпочечника; а как известно у кроликов добавочная ткань коры развивается почти в 90% случаев.

Быстрая смерть не наступает и в том случае, если животному оставить хотя бы незначительный кусочек коркового вещества. Отсюда можно сделать вывод, что жизненно необходимой является ткань коры. Опыты с имплантацией коркового и мозгового вещества, а также с поочередным удалением их показали, что это в действительности так и есть.

Хотя имплантаты надпочечников приживляются плохо, все же, имплантируя корковое вещество, сохраняющееся лучше и дольше, чем мозговое, можно было убедиться, что характерные симптомы адинамии отсутствуют только при наличии хорошо сохраненного коркового вещества.

Полное разрушение мозгового вещества, например каутеризацией, не сказывается сколько-нибудь заметно на состоянии животного. Если же удалить корковое вещество, оставив одно мозговое, животное все равно погибает.

Все эти опыты указывают на гормональную функцию коры. Первые попытки получения ее гормонов были неудачны, и только в последнее время твердо установлено, что корковое вещество выделяет гормон кортин или интерренин, полученный в довольно чистом виде Гартманом, а затем Гольдциером, Свингли и Пиффнером и др.

К сожалению, мы до сих пор не знаем, какие клетки выделяют кортин и какие клеточные включения принимают участие в этом выделении.

Кроме выделения специфического гормона, коре приписывали самые разнообразные функции. Так, например, в свое время надпочечникам приписывалась способность обезвреживать экзогенные и эндогенные яды. Эта способность связывалась с выделением в кровь образующихся в надпочечнике липоидных веществ.

В настоящее время этот взгляд оставлен, так как при раздражении нервов надпочечника выделение липоидов нисколько не усиливается, а при удалении надпочечников кровь делается даже богаче липоидами. Все это скорее указывает не на образование липоидов, а на их простое накапливание, что удается показать (Аничков) при усилении кормления животных холестерином. Последний откладывается в клетках в большем количестве, чем в норме.

Указывалось и на то, что препараты коры понижают кровяное давление, являясь в этом отношении антагонистом адреналина. Это дало некоторым авторам право (Ломан, Гольдциер) предполагать, что клетки коркового вещества выделяют в кровь также и холин. В коре холин образуется, повидимому, из липоидов; усиленное его выделение из надпочечников можно получить при введении животному пилокарпина. Но так как холин был найден в достаточном количестве и в других органах, считать его специфическим гормоном только надпочечников, конечно, нельзя, хотя сомневаться в том, что он выделяется из коры, тоже не приходится. Адреналин никогда не выделяется клетками коры, хотя некоторые авторы считали это выделение вполне возможным. Нахождение адреналина в коре нужно приписать или быстрому пропитыванию ее тканей адреналином, наступающему после смерти животного, или же наличию рассеянных хромафиновых клеток между тяжами коркового вещества.

Морфологические изменения в процессе секреции

Несмотря на то, что гистология тканей коркового вещества изучена хорошо, до сих пор не удалось подметить каких-либо цитологических изменений, характеризующих повышенную и соответственно пониженную функцию коры. Все морфологические изменения, отмечаемые в коре, по существу сводятся к ее недостаточности или же гипертрофии. Недостаточность может возникать вследствие различных причин и ведет всегда к адинамии, а при сильных поражениях—к аддисоновой болезни.

С другой стороны, при аденомах коры, когда по существу происходит сильная гипертрофия, возникает характерный симптомокомплекс явлений, сказывающийся при заболевании в молодом возрасте преждевременным половым развитием, а в зрелом—отложением жира и усиленным ростом волос. Этот симптомокомплекс был описан Апертом (1910) под названием гирсутизма (hirsutismus). Преждевременное половое созревание наблюдается преимущественно у девочек, причем, как правило, строение их тела принимает мужской характер, клитор гипертрофируется, а менструации прекращаются. После удаления аденомы иногда удается вызвать обратное развитие этих признаков, что указывает на гиперфункцию коры. При введении экстрактов или кормлении животных веществом коры (Госкинс Р. и А.) размеры семенников крыс по сравнению с контролем значительно увеличиваются (иногда на 20%) (Мак Кинлей и Фишер). Введение экстрактов (Корей и Бритон, Мюллер) вызывает также гипертрофию половых органов и увеличение веса желез. Гистологическое исследование самой коры позволило обнаружить в ее клетках большее количество липоидных включений, чем в норме.

Таким образом, предположение о том, что гипертрофия коры сопровождается повышением ее функций, как будто находит себе подтверждение.

Изучая состояние коры в условиях нарушения эндокринных связей, было установлено, что гипертрофия наблюдается часто (но не всегда!) и во время беременности. Как правило сильная гипертрофия коры наступает после продолжительного кормления животных препаратами щитовидной железы (Герринг, Госкинс и др.); при этом в клетках появляется большое количество липоидных включений (Мунк). Сильная гипертрофия как правило возникает в коре и после продолжительного кормления животных препаратами щитовидной железы, т. е. при экспериментальных гипертиреозах (Герринг, Госкинс и др.). Сильно гипертрофируется корковое вещество и при атрофии поджелудочной железы.

Однако все эти данные не позволяют нам сделать какое-либо определенное заключение о причинах, вызывающих гипертрофию, тем более что в литературе встречаются противоречивые указания, особенно в отношении связи щитовидной железы и надпочечников.

Более точно установленной кажется нам связь с гипофизом. Уже в свое время обращали внимание на то, что у гипофизектомированных головастиков лягушек кора надпочечников остается не развитой, но это недоразвитие легко устраняется, если головастикам пересадить переднюю долю. Далее, на собаках и крысах удалось получить атрофию коркового вещества после разрушения у них передней доли гипофиза (Асколи и Леньяни, Смис и Грезер) и гипертрофию при усиленном введении экстрактов передней доли (Ивенс и др.). Все это заставляло предполагать, что между гипофизом и корой имеется взаимосвязь, осуществляемая гормоном, выделяемым передней долей, которому и принадлежит основная роль.

Недавно этот гормон был выделен Ансельмино и Гоффманом из передней доли в виде чистого препарата и назван кортикотропным гормоном. При введении его молодым морским свинкам, половозрелым мышам и крысам прежде всего возникает гипертрофия пучковой зоны, а затем гипертрофируется и клубочковая; сетчатая зона, повидимому, не испытывает никаких изменений. По мере развития гиперплазии митотическая деятельность в пучковой зоне оживляется, и в ее клетках появляется большое количество липоидных включений. Как правило при кортикотропной гиперплазии сосуды пучковой зоны сильно гиперемированы. Таким образом, передняя доля для коры, как и для многих других желез, имеет существенное значение как регулятор функционального состояния (рис. 62).

Если в отношении коры намечаются определенные морфологические характеристики ее функциональных состояний, то в отношении мозгового вещества дело обстоит гораздо хуже. Как мы уже упоминали, удаление мозгового вещества не вызывает заметных сдвигов как в морфологическом, так и физиологическом состоянии животного. Это, вероятно, объясняется тем, что у животных кроме хромафиновой ткани надпочечника имеются рассеянные по телу добавочные органы—так называемые параганглии, состоящие из более или менее типичных хромафиновых клеток.

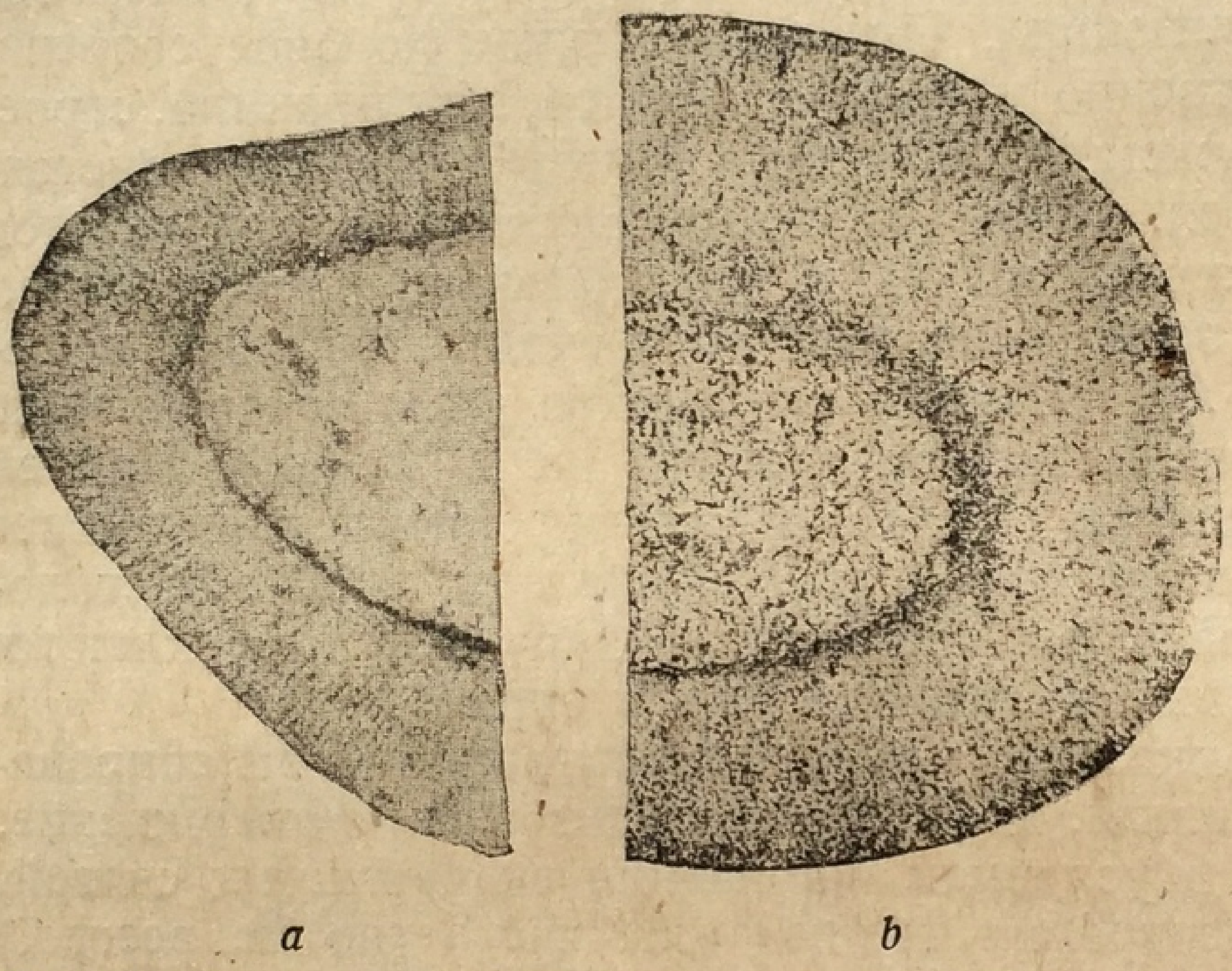


Рис. 62. Разрезы через надпочечники самцов мышей.
a—надпочечник контрольного животного; *b* — надпочечник животного, обработанного кортикотропным гормоном. Небольшое увеличение (по Ансельмино и Гоффману).

После удаления мозгового вещества эти ганглии испытывают компенсаторную гипертрофию и начинают доставлять организму необходимый ему адреналин в таком количестве, которое вполне покрывает потребность в нем.

Поэтому обычный эндокринологический эксперимент не дает нам никаких существенных указаний. Указывалось, например, что щитовидная железа имеет большое значение в выработке адреналина клетками мозгового вещества. Так, Кремер показал, что после кормления животных препаратами щитовидной железы реакция на хром ослабляется, а Стюарт и Рогов находили повышенное содержание адреналина после тиреоидектомии.

Однако дальнейшие физиологические опыты дали настолько противоречивые результаты, что пока приходится отказаться от мысли о прямой зависимости адреналиногенной функции клеток мозговго вещества от гормона щитовидной железы.

Так же мало дают нам для понимания функционального состояния и патологогистологические исследования. Гипофункциональное состояние хромафиновой ткани при некоторых сосудисто-сердечных расстройствах до сих пор с точностью еще никем не установлено. Твердо установлено лишь усиленное выделение адреналина и соответственно уменьшение его в тканях мозгового вещества, происходящее после раздражения splanchnicus, укола в дно IV желудочка, при возбуждении симпатической нервной системы во время острых экспериментальных инфекций и действии многих ядов. Все это указывает на то, что функциональное состояние и вся адреналогенная деятельность клеток контролируется и направляется нервной системой, а не каким-либо специфическим веществом, выделяемым эндокринной железой.

Некоторые патологические изменения, ведущие к нарушению эндокринной деятельности. При суждении о том, нормально ли состояние гистоструктур надпочечника, надо прежде всего иметь в виду, особенно если исследования производятся на трупном материале, очень легкую изменяемость тканей как мозгового, так и коркового вещества, наступающую после смерти. Легкая изменяемость тканей обусловлена, повидимому, их паренхиматозным строением, при котором аутолитические процессы, развивающиеся после смерти, резче всего сказываются именно на паренхиматозных органах. С другой стороны, для развития аутолитических процессов необходимо предшествующее поражение ткани надпочечника, могущее возникнуть вследствие его гиперемии, кровоизлияния или отека ретикулярной зоны. Поэтому наиболее часто посмертные изменения встречаются при инфекционных заболеваниях, сопровождаемых расстройством кровообращения.

Из других патологических изменений мы остановимся прежде всего на аномалиях развития, а затем вкратце опишем изменения, возникающие при инфекциях и расстройствах кровообращения.

В свое время описывалась полная врожденная недостаточность (аплазия) надпочечников. Однако в настоящее время аплазия отрицается, так как она не согласуется с нашим взглядом о жизненной необходимости коры. Гораздо чаще наблюдаются различные степени недоразвития, причем недоразвитие надпочечников у эмбрионов всегда влечет за собой остановку в развитии полушарий большого мозга (анэнцефалия). По весьма подробным исследованиям (Эллит и Армур, Керк, Мейер и др.) при анэнцефалии не развивается только кора, в то время как мозговое вещество даже может быть слегка гиперплазировано. Развитие гипопластического процесса относят обыкновенно на 5—6-й месяц (Ландау).

К врожденным аномалиям относятся и так называемые дистопии, т. е. развитие надпочечника не на своем месте, например, в почке, в печени и т. д. Однако они, насколько удалось установить, не влекут за собой выпадения функций.

Описаны и единичные случаи слияния двух зачатков надпочечников и образование только одной железы.

Морфологическое исследование показывает, что при острых инфекционных заболеваниях (различные тифы, холера, дифтерия, скарлатина, туберкулез, лейкемии и т. д.) адреналин исчезает из клеток мозгового вещества (Лешке), а их протоплазма вакуолизируется и обнаруживает определенные признаки перерождения. В корковом веществе часто находят некротические участки в пучковой зоне. По исследованиям Малафа некротические участки в случае выздоровления могут замещаться благодаря сохраняющейся камбиальности клеток коры. Вообще кора очень чувствительна ко всяким инфекциям и отвечает на них потерей липоидных включений в клетках, уменьшающихся между прочим и при вяло протекающих хронических инфекциях, но только в меньшей степени, чем при острых (Гольдциер, Тома, Эллиот, Ландау и др.). И только при расстройствах сосудисто-сердечной деятельности (артериосклероз, декомпенсация сердца, хронические болезни почек с гипертрофией сердца) количество липоидов как правило увеличивается.

Медленное перерождение коркового вещества на почве туберкулеза, развивающегося в его ткани, или реже сифилиса ведет к постепенному выпадению функции и в конце концов к аддисоновой болезни, оканчивающейся смертью.

Из других причин, вызывающих дисфункцию надпочечников, наиболее часты после инфекционных заболеваний различные кровоизлияния, то небольшие, в виде мелких экстравазатов, то в виде огромных геморрагических инфарктов. Большие геморрагии в мозговом веществе ведут к полной его деструкции и обращают железу в кровяную кисту. Они наблюдаются, главным образом, при рождении и обычно ведут к смерти. Во взрослом состоянии причиной геморрагий могут быть разнообразные инфекционные заболевания (см. главу о патологической анатомии эндокринных желез).

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА (PANCREAS)

Меринг и Минковский на экспериментальном материале показали, что удаление поджелудочной железы вызывает у животных острую форму диабета, оканчивающуюся смертью, в то время как перевязка ее протоков не сказывается сколько-нибудь заметно на увеличении сахара в крови. После их открытия внимание исследователей было обращено на строение поджелудочной железы, так как представлялось весьма важным выяснить, какая ткань имеет отношение к этому резкому нарушению углеводного обмена. Изучая железу в этом направлении, французский гистолог Лагесс впервые высказал гипотезу, что главную роль в нарушении, а следовательно, и в регуляции обмена играет так называемая **островковая ткань**, или островки Лангерганса, названные так по имени исследователя в 1869 г., впервые описавшего эту ткань среди железистой паренхимы железы. В настоящее время островковая ткань хорошо изучена и имеется ряд весьма веских доказательств ее инкреторной функции.

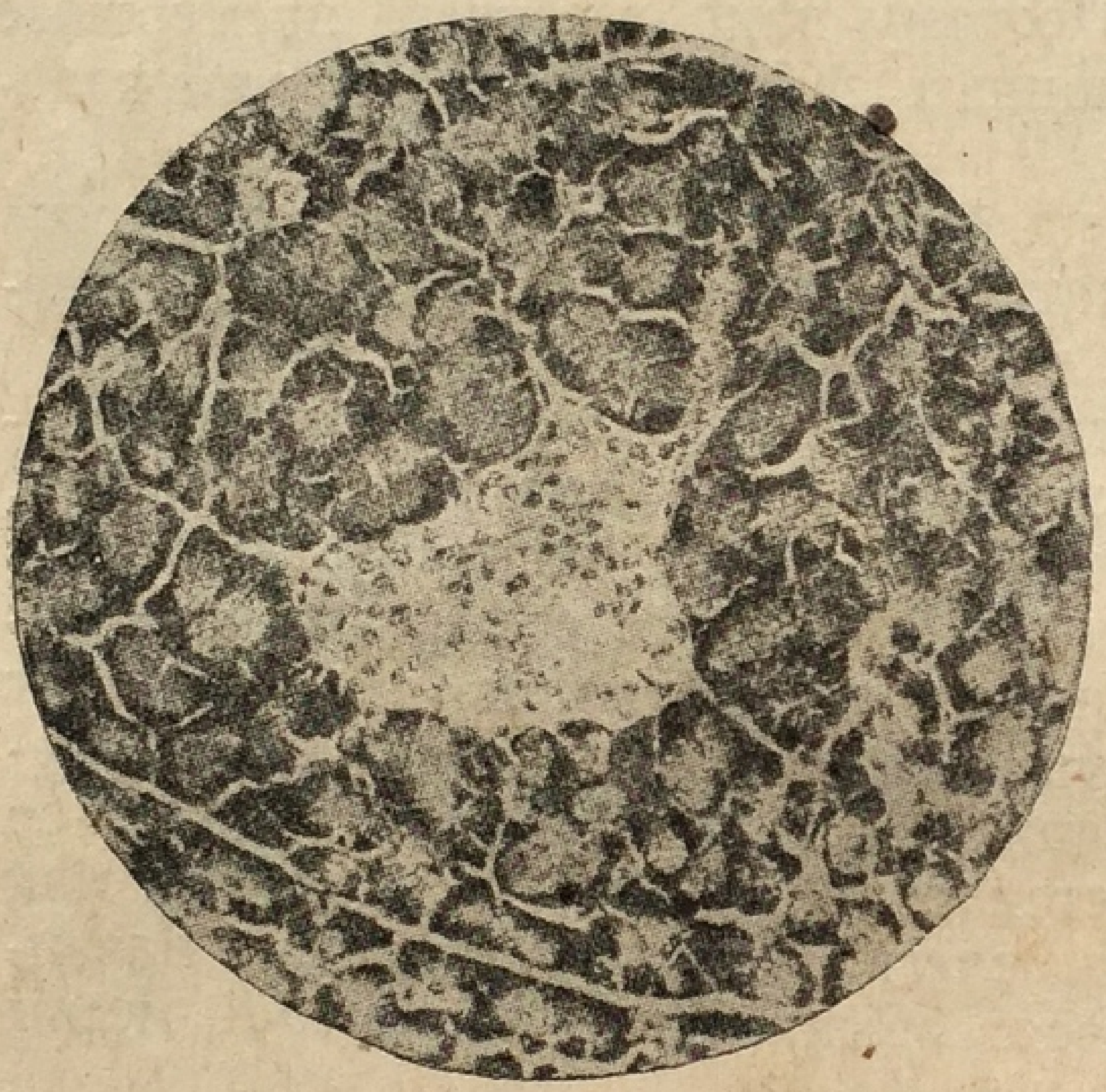


Рис. 63. Разрез через поджелудочную железу.

Между альвеолами железы в центре островок Лангерганса. Фото (из Шарпей и Шефера).

Морфология островков

Островки Лангерганса представляют эпителиальные структуры, рассеянные по всей железе и отличающиеся от железистой ткани своим желтоватым цветом (рис. 63).

Концевые альвеолы и трубочки поджелудочной железы имеют протоки, которые, сливаясь вместе, образуют выводные сосуды долек; последние в свою очередь образуют протоки поджелудочной железы, открывающиеся в двенадцатиперстную кишку. Островковая ткань, располагающаяся между альвеолами, не образует никаких протоков. Несмотря на имеющиеся в нашем распоряжении методы окраски, позволяющие окрашивать островки более интенсивно, чем ткань альвеол, расположение и число островков изучены еще далеко не достаточно, особенно у человека. Метод окраски был предложен Бенслеем и состоит в том, что животному непосредственно после смерти вводят в кровеносные сосуды, снабжающие поджелудочную железу, раствор краски, лучше всего нейтральной красной. Пользуясь этим методом, а также и другими, можно было показать, что островки чрезвычайно вариируют по своей величине и могут состоять из одной или немногих клеток, образовывать массивные скопления, состоящие из многих сотен клеток, достигая 1 мм в диаметре. У человека средние размеры островков достигают 0,1—0,2 мм (рис. 64). Количество островков тоже вариирует. Различными исследователями оно исчисляется различно. В среднем принимается, что на миллиграмм ткани железы приходится 10—20 островков, что при пересчете на всю железу дает от 750 000 до 1 500 000 островков. Замечательно, что более высокие цифры характеризуют эмбрионов и детей; с возрастом количество островков заметно уменьшается.

Если разделить поджелудочную железу на селезеночную и дуоденальную части, то островков всегда больше в селезеночной, особенно в ее глубоких слоях.

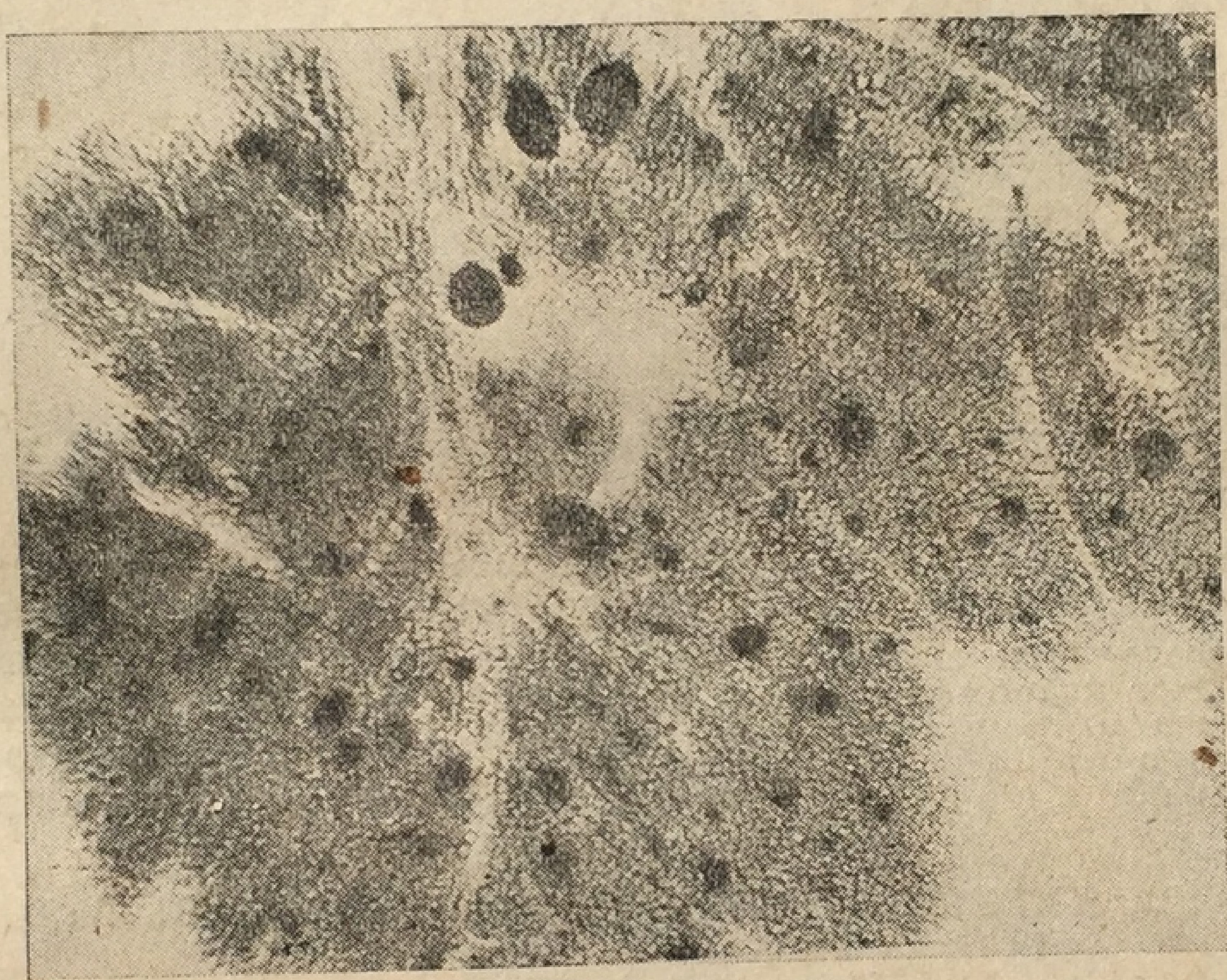


Рис. 64. Часть поджелудочной железы морской свинки с окрашенными нейтральной красной островками.

Краска была инъицирована в сосуды. Все островки вариируют по величине (по Бенслею из Каудри).

Микроскопическое исследование показывает, что большие островки обыкновенно отделяются от окружающей ткани тонкой соединительнотканной оболочкой. Встречаются и такие (особенно если островок мал), которые не имеют никакой оболочки и располагаются между трубочками и альвеолами, непосредственно прилегая к ним.

Бенслей у морской свинки и Кларк у человека установили наличие очень тонких и разветвленных каналов, соединяющих островковую ткань с выводными протоками долек (рис. 65). Эти каналы представляют род ветвящихся межклеточных ходов,—они никогда не входят во внутрь островка.

Кровоснабжение островков резко отличается от кровоснабжения остальной железистой ткани. Подходящие к островку мелкие артериальные веточки сейчас же после вхождения в ткань островка разбиваются на ряд синусоидных пространств, которые и образуют здесь весьма сложное сплетение (псевдоклубочек). Стенки этих синусоидов очень тонки, что, несомненно, облегчает обмен между клетками островков и кровью.

Как известно, поджелудочная железа снабжается нервами, отходящими как от симпатического, так и от парасимпатического нервов.

Подходя к островку, как мякотные, так и безмякотные волокна образуют по его поверхности сплетение, от которого внутрь островка проникают тончайшие веточки; эти веточки проходят между клетками по сосудам и образуют типичные разветвленные окончания (Жанте, де Кастро) (рис. 66), располагающиеся между клетками. До сих пор не выяснено, являются ли они секреторными или только сосудодвигательными.

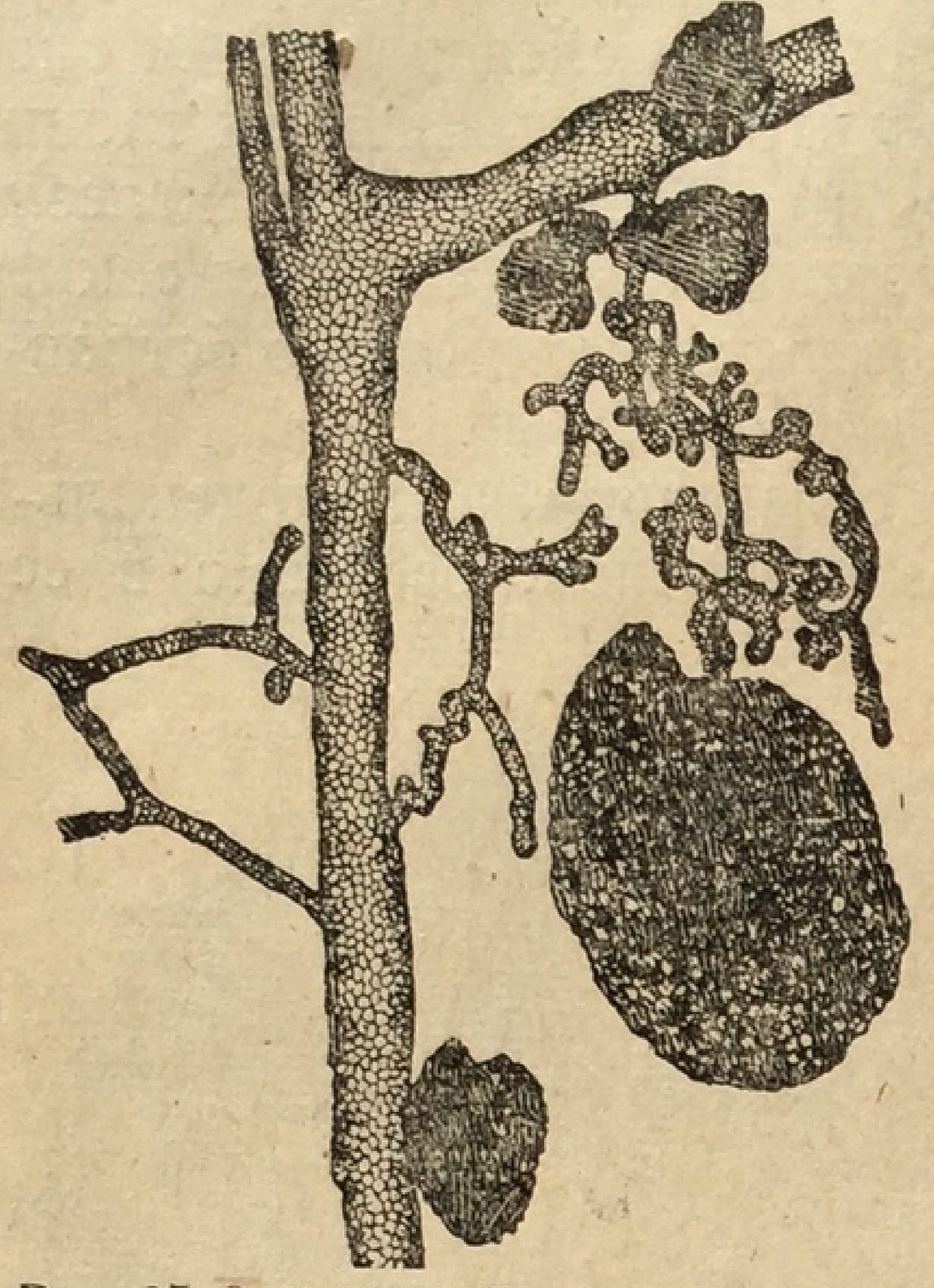


Рис. 65. Островки Лангерганса морской свинки, соединенные с протоком поджелудочной железы разветвленными тонкими тяжами.

Часть островков непосредственно прилегает к протоку. Окраска intra vitam с помощью пиронина и нейтральной красной (по Бенслею из Шарпей и Шефера).

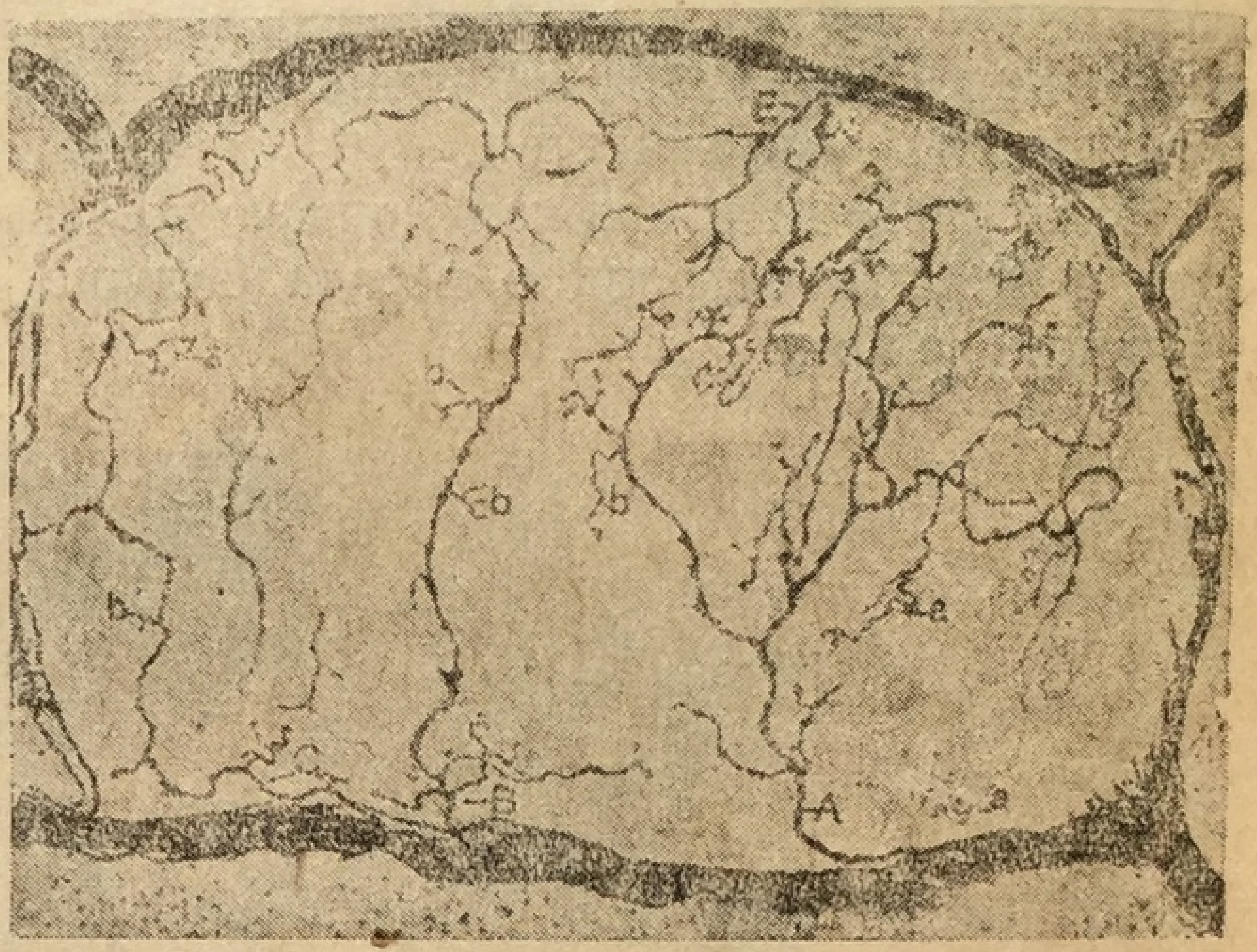


Рис. 66. Нервы лангергансова островка мыши. Рисунок демонстрирует расположение поверхностного сплетения, от которого отходят в островковую ткань разветвляющиеся веточки (*A*, *B*, *C*, *E*), образующие терминальные окончания между клетками (*a*, *b*) (по де Кастро из Шарпей и Шефера).

Лимфатических сосудов в островковой ткани, повидимому, нет.

Островковую ткань мы находим у всех позвоночных животных, начиная с рыб. У хрящевых ганоидов островки окружены полостью, а у костистых рыб они собраны в одну массу, окруженную соединительной тканью, и образуют, таким образом, как бы отдельный орган (Ренни).

Начиная с амфибий и кончая человеком, островки рассеяны по всей железе, но количество их в зависимости от вида вариирует в значительных пределах.

Развитие

Островковая ткань развивается очень рано из первичных трубочек зачатка поджелудочной железы. Следовательно, она эндодермального происхождения, как и вся эпителиальная часть поджелудочной железы. У человека островки появляются также очень рано—Пирс видел их уже у 44-миллиметрового эмбриона. Они представляют выросты трубочек в виде плотных гнезд клеток числом не больше 12, резко выделяющихся по своей окрашиваемости эозином и светлому ядру среди остальных клеток первичной трубочки. В дальнейшем в эти гнезда начинает врастать соединительная ткань с сосудами, и происходит отделение гнезд от трубочек в самостоятельные образования. С этого момента клетки островков начинают образовывать тяжи, и железа быстро принимает характерную структуру.

По исследованиям Бенслея, кроме зачатков, состоящих из многих клеток, в развивающейся поджелудочной железе у морских свинок можно найти огромное количество одиночных островковых клеток, вкрапленных между эпителием трубочек. Эти одиночные клетки сохраняются и во взрослом состоянии, но количество их по сравнению с железой эмбрионов и молодых животных невелико. Некоторые исследователи указывают, что новообразование островков происходит из трубочек и во взрослом состоянии как за счет клеток вставочных отделов, так и путем непосредственной трансформации железистых клеток (Лагесс). Эти интереснейшие указания, поддерживаемые в настоящее время некоторыми исследователями и имеющие большое значение для патофизиологии, нуждаются, однако, в дальнейшей и тщательной проверке.

Гистологическая структура

Островки построены из эпителиальных клеток с отчетливо выраженными границами. Клетки располагаются вокруг синусов и иногда образуют целые тяжи с внутренним пространством, наполненным жидкостью. В очень больших островках между тяжами клеток можно обнаружить соединительнотканные прослойки, хорошо развитые только у человека; у животных количество соединительной ткани крайне ничтожно. Такие островки, как указывалось выше, имеют и поверхностную капсулу (рис. 67).

Эпителиальные клетки средних и маленьких островков обычно непосредственно прилежат к альвеолярным клеткам; поэтому кажется, что они развиваются из железистых клеток, образующих альвеолы и трубочки.

При обычных методах исследования клетки островков, вообще плохо окрашивающиеся как кислыми, так и основными красками, кажутся однородными, с гомогенной прозрачной протоплазмой. Прижизненные наблюдения тоже не позволяют обнаружить каких-либо специфических грануляций, и только с помощью специальных методов удается установить наличие трех сортов клеток: так называемые клетки А, клетки В и клетки индиферентные.

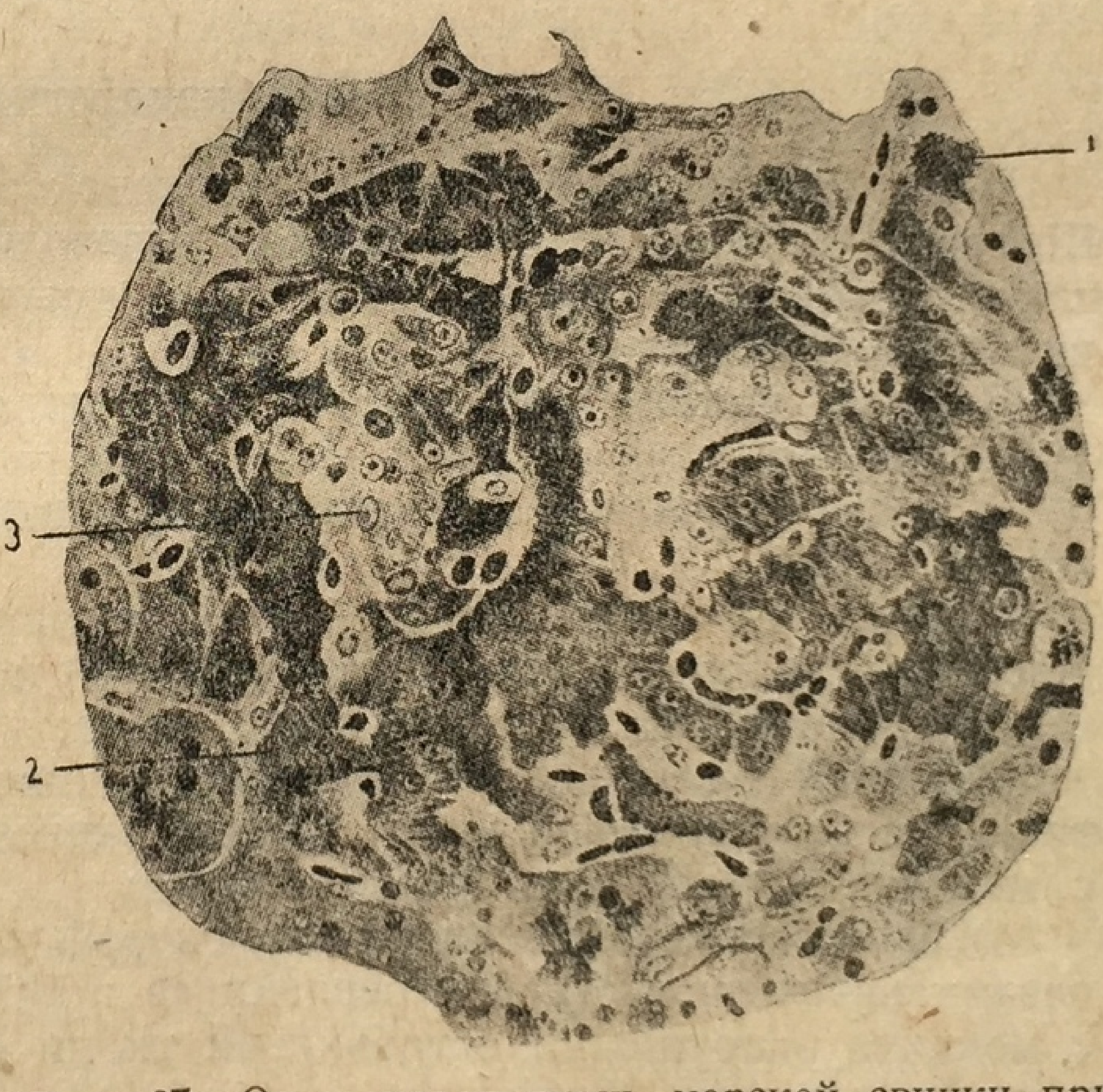


Рис. 67. Островковая ткань морской свинки при большом увеличении после хромосулемовой фиксации. Окрашена нейтральной генцианой.

1—зернышки зимогена в прилегающем к островку ацинусе; 3—А-клетки с очень нежной зернистостью; 2—клетки с гранулами, хорошо окрашенными генцианой. Темные тельца—эритроциты в капиллярах (по Лангу).

Клетки типа В содержат в своей протоплазме, кроме мелких хондриосом и аппарата Гольджи, расположенного в стороне, противоположной синусоиду, большое количество нежных зернышек, заполняющих почти всю протоплазму и сохраняющихся на препаратах только после фиксации в осмиевых и хромовых солях. Эти гранули базофильны и окрашиваются хорошо метиловой зеленью или же нейтральной генцианой. Клетки В, как показывают наблюдения многих авторов, не размножаются, так как до сих пор кариокинетических фигур никем не было описано.

Клетки типа А гораздо меньше, чем клетки типа В [1]. Отличаются они тем, что в их протоплазме имеются гранулы, окрашивающиеся фуксином, в то время как протоплазма (после хромо-осмиевых фиксаций) диффузно пропитывается генцианой. Клетки эти имеют правильно округлое ядро, более бедное хроматином, чем ядра клеток В. Они еще более специализированы, чем клетки В, и, повидимому, не размножаются.

Третий тип клеток—индиферентные клетки—встречается в островках еще в меньшем количестве, чем два предыдущих типа. В протоплазме этих маленьких клеток, кроме аппарата Гольджи и митохондриев, не находят никаких грануляций. По своему внешнему виду они подобны клеткам вставочных участков, и так как последние размножаются кариокинетически, то есть все основания предполагать, что индиферентные клетки представляют камбиальный элемент, от которого и происходят клетки типа В и А. Количественное соотношение этих клеток совершенно неизвестно не только у человека, но и у лабораторных животных, а между тем такое исследование в соединении с физиологическим и патологическим могло бы нам многое объяснить в гистофизиологии островков.

Гистофизиология

После открытия Меринга и Минковского и установления Лагессом, Шефером, Алленом и др. значения в углеводном обмене островков Лангерганса последовал целый ряд работ, доказавших их роль как органа внутренней секреции.

Доказательства внутрисекреторной роли островков базируются на следующих фактах:

1) после удаления всей железы у животных сейчас же возникает острый диабет;

2) удаление части железы (одной трети или половины) повышает содержание сахара в крови (гипергликемия) и вызывает глюкозурию, если такому животному давать в пище сахар;

3) диабет у депанкреатизированных животных может быть прекращен трансплантацией небольшого кусочка железы, но он развивается вновь с момента дегенерации трансплантата;

4) разрушение альвеолярно-трубчатой части железы, ее паренхимы, возникающее вследствие перевязки ее протока, не ведет к диабету, но с момента разрушения островковой ткани сейчас же появляется сахар в крови и в моче (Соболев);

5) у людей, умерших от диабета, в островковой ткани в большинстве случаев [2] находят различные патологические изменения.

Таким образом, приходится признать, что поджелудочная железа представляет орган, выполняющий одновременно две функции: выделение поджелудочного сока (внешняя секреция) и выделение гормона из островков ткани (внутренняя секреция). В настоящее время этот гормон выделен (Пулеско, Коллип, 1921—1922) и назван инсулином. По своей химической природе инсулин представляет белковое тело, легко извлекаемое из железы кислым спиртом. Это обстоятельство в связи с находками гистологов, что зернышки клеток В легко растворяются в спиртах, заставляет предполагать, что зернышки клеток В как раз и являются веществами, связанными с выделением инсулина.

---

[1] Некоторые авторы утверждают, что они находятся даже не во всех островках.

[2] Надо, однако, оговориться, что иногда после вскрытия умерших от диабета больных никаких изменений в строении лангергансовых островков обнаружить не удавалось.

И действительно, в условиях экспериментального диабета при частичном удалении поджелудочной железы эти клетки обнаруживают более усиленные признаки секреции, выражающиеся, между прочим, в распаде митохондриев (Гоманс). Имеется и ряд других указаний на секреторную деятельность этих клеток, но все они очень ненадежны и нуждаются в экспериментально-цитологической проверке.

Мало также известно нам и о гипо- или гиперфункциональных состояниях островковой ткани. Можно было бы думать, что гипофункциональное состояние удастся изучить, вводя животному маленькие дозы инсулина в расчете на то, что длительная гиперинсулинизация останавливает образование инсулина в клетках. Но опыты (Болдырев, Коллип) показали, что у таких гиперинсулинизированных животных получается значительная гиперплазия островковой ткани, а разовые большие дозы, приводящие к шоку, действуют возбуждающе на железистую паренхиму, не оказывая никакого влияния на ткань островков. Увеличивается или уменьшается при этом продукция инсулина клетками, решить трудно, так как соответствующие наблюдения не проводились.

Такая же гиперплазия ткани островков описывалась и у тиреоидектомированных животных, у которых, однако, никакого уменьшения сахара в крови (гипогликемия) не наблюдалось. Отсюда можно сделать заключение,что гиперплазия ткани не всегда ведет к гиперсекреции инсулина.

Не больше мы знаем и о гипофункциональном состоянии. Известно, что раздражая правый блуждающий нерв, можно вызвать появление гипергликемии, но при этом каких-либо резких отклонений от нормы в структуре островков констатировать не удается. Можно предполагать, что выработка инсулина связана с протоплазмой клеток и выделение его может и не сопровождаться первоначальным накапливанием его в клетках в виде гранул.

Выше мы упоминали о гиперплазии ткани островков у тиреоидектомированных животных. При гипертиреоидизации, например, тироксином, островки испытывают быструю дегенерацию[1]. Гиперинсулинизируя животных, можно вызвать значительное гипофункциональное состояние щитовидной железы (Флорентен, Коллип, Кан) и замедлить тиреоидный метаморфоз амфибий. Все это вместе взятое указывает как будто на то, что между инсулином и гормоном щитовидной железы существует определенный антагонизм.

ПОЛОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Строение полового аппарата

Половой аппарат позвоночных представляет весьма сложную систему органов, отличающуюся у различных позвоночных по своему строению и соотношению частей. Все позвоночные животные раздельнополые, и поэтому строение полового аппарата самца значительно отличается от полового аппарата самки. Различие в строении и соотношении частей полового аппарата бывает настолько велико, что при первом сравнении между ними трудно установить какую-либо общность. Но, как показали сравнительноанатомические и эмбриологические исследования, в основе устройства половой системы самцов и самок лежит не только общность схемы строения, но и общность развития из одного и того же полового зачатка.

---

[1] Вероятно, и при базедовой болезни нередко встречаемый диабет обусловлен именно гипертиреоидизацией: после удаления щитовидной железы интенсивность диабета значительно снижается (Вегелин).

В схеме половой аппарат, вне зависимости от пола, мы можем подразделить на три отдела: 1) генеративный отдел, где происходит развитие половых продуктов; 2) выводные пути или протоки, по которым выводятся половые продукты из генеративного отдела; 3) наружные половые органы, обеспечивающие возможность оплодотворения там, где развитие плода происходит внутриутробно.

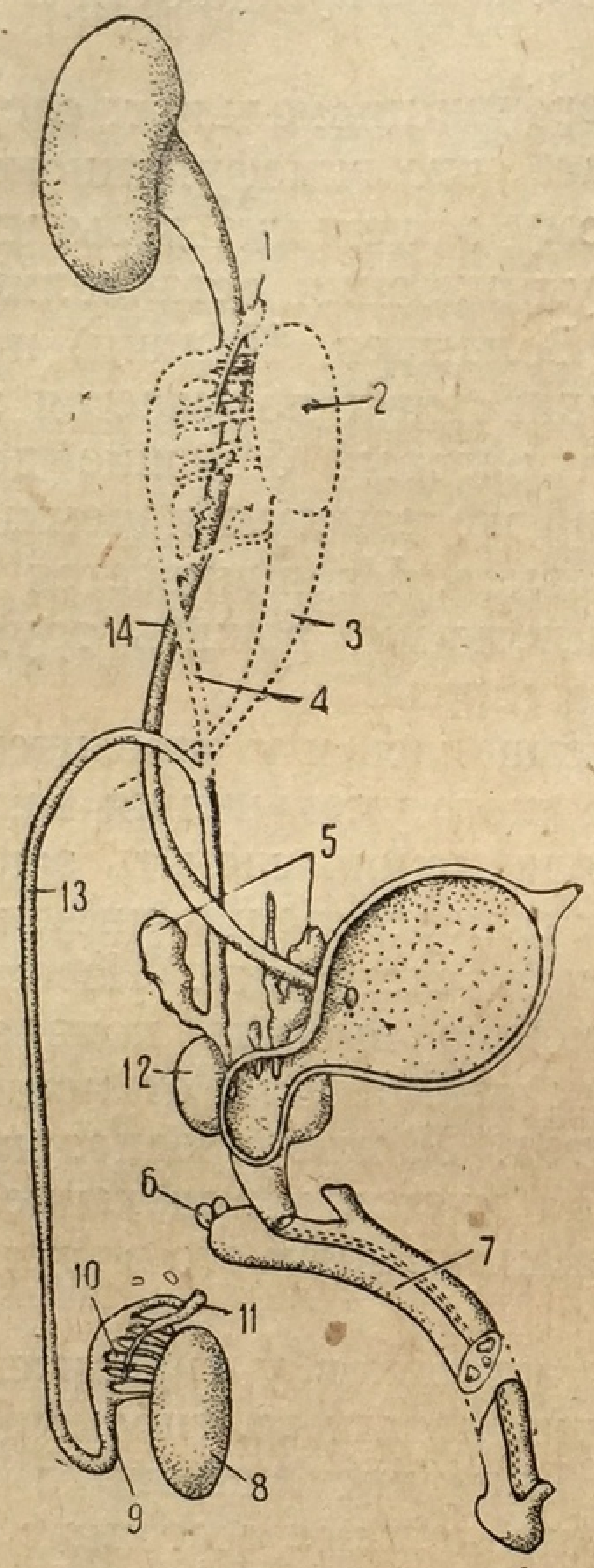


Рис. 68.

1—appendix testis; *2*—семенник перед опусканием в мошонку; *3*—gubernaculum Hunteri; *4*—положение ductus deferens перед опусканием; *5*—семенные пузырьки; *6*—куперовы железы; *7*—мочеиспускательный канал; *8*—окончательное положение семенника; *9*—ductus epididymis; *10*—caput epididymis; *11*—appendix testis; *12*—prostata; *13* — окончательное положение семявыносящего протока; *14*—мочеточник.

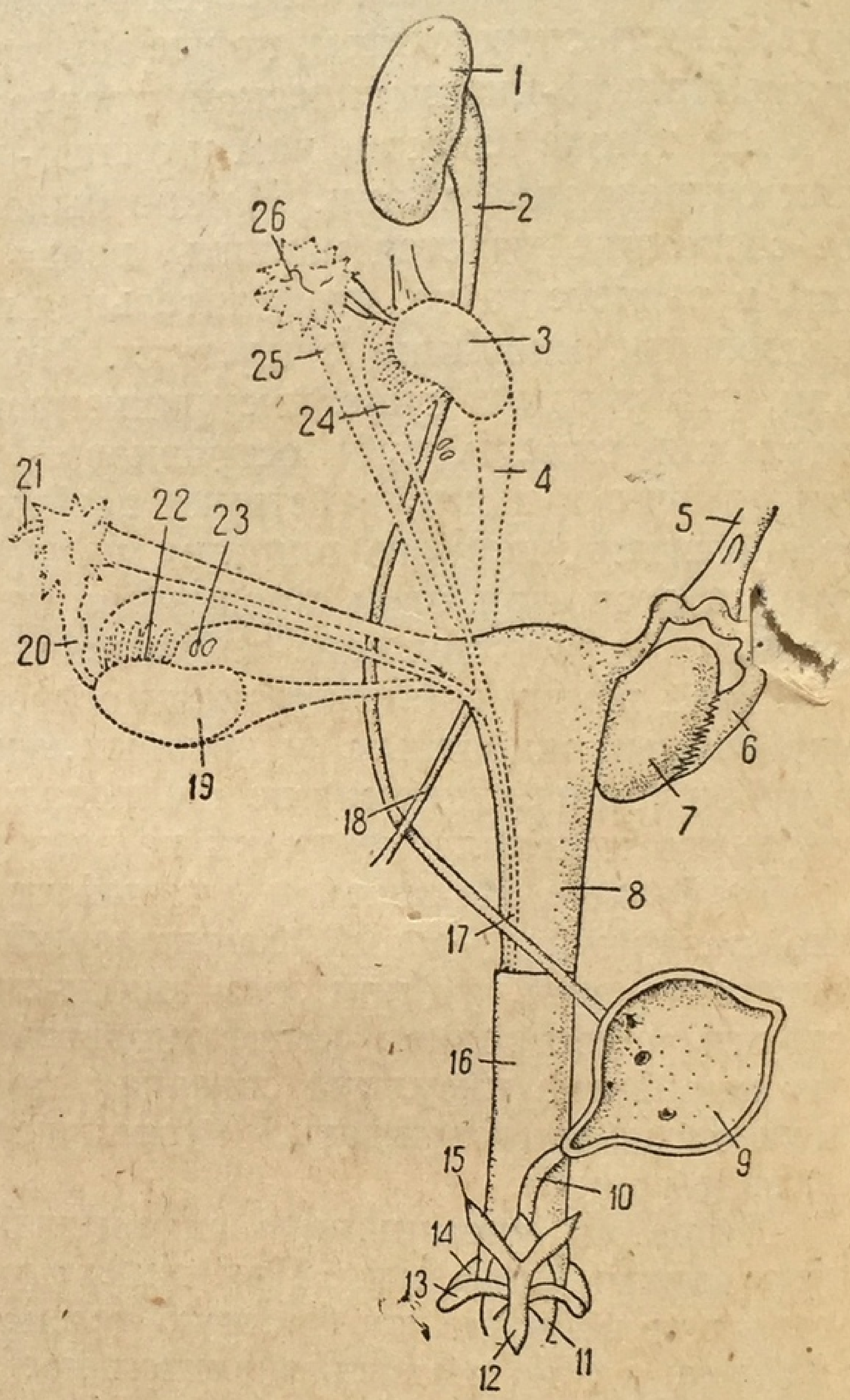


Рис. 69.

1—почка; *2*—мочеточник; *3*—яичник перед опусканием; *4*—собственная связка яичника; *5*—ligamentum suspensorium ovarii; *6*—tuba Fallopii; *7*—яичник в дефинитивном положении; *8*—матка; *9*—мочевой пузырь; *10*—мочеиспускательный канал; *11*—labium majus; *12*— clitoris; *13*—пещеристые тела преддверия; *14*—бартолиниевы железы; *15*—пещеристые тела клитора; *16*—влагалище; *17*—гартнеров проток; *18*—ligamentum uteri teres; *19*—яичник при распласной широкой связке после опускания; *20*—фимбрии; *21*—appendix vesiculosa Morgagni; *22*—мезовариум; *23*—paroophoron; *24*—epoophoron; *25*—труба перед опусканием; *26*—ostium tubae.

Первые два отдела относятся к внутренним, а третий—к наружным половым органам.

Генеративный отдел у самцов представлен парными семенными железами или яичками (testes), а у самки—парными яичниками (ovaria). В этих отделах происходит развитие половых продуктов: сперматозоидов у самцов и яиц у самок. Кроме того, эти органы выделяют в кровь и лимфу активные начала, называемые половыми гормонами.

Выводной отдел построен из трубчатых органов. У самцов выводные пути образованы придатками яичка (epididymis) и семявыносящими протоками (vas defferens). У высших позвоночных (млекопитающих) в связи с семявыносящим протоком развиваются парные добавочные органы железистого строения, выделяющие свой секрет в семявыносящие пути,—это так называемые семенные пузырьки (vesiculae seminalis) и предстательная железа (prostata) (рис. 68 и 69).

У самок семявыносящие протоки представлены яйцеводами или трубами яичника (tubae Fallopii). Яйцеводы у млекопитающих открываются в матку. За маткой следует влагалище (vagina), открывающееся в наружную половую щель. У различных животных мы находим некоторое различие в устройстве матки. Она может оставаться или двойной соответственно трубам, впадающим в нее, с парным отверстием во влагалище (слоны, некоторые грызуны, рукокрылые) или трубы, сливаясь в нижнем отделе матки, сохраняют перегородку и образуют, таким образом, матку двураздельную (некоторые грызуны, хищники, свинья); или, наконец, матка, будучи одиночной, выпячивается на передних углах в два рога—двурогая матка (копытные, хищники, насекомоядные). У приматов и человека матка обычно одиночная, но как редкие аномалии развития встречаются матки двойные и двураздельные. Выделение половых продуктов у самцов млекопитающих происходит через мочеиспускательный канал (urethra), развивающийся в системе органов выделения и проходящий внутри наружного отдела полового аппарата или полового члена (penis). У самок мочеиспускательный канал открывается отдельно как от влагалища, так и от клитора, соответствующего по своему развитию мужскому половому члену (рис. 68 и 69).

Развитие полового аппарата

Зачатки половых гонад у позвоночных появляются в ранних стадиях развития эмбриона. Первоначально, вне зависимости от пола, зачатки развиваются одинаково, но затем все больше и больше проявляются различия в развитии и соотношении тканей, придающие этому индиферентному зачатку характер мужской или женской половой железы. Этот период становления различий называется периодом диференцировки. Во вполне развитой гонаде сейчас же начинается спермато- или соответственно овогенез, и гонада начинает функционировать как эндокринный орган. Одновременно с развитием половых желез закладываются и выводящие пути полового аппарата. Вначале и их развитие проходит индиферентную стадию, и только с появлением так называемого мюллерова протока в выводящих путях начинается половая диференцировка.

Чтобы лучше познакомиться с весьма сложным процессом развития полового аппарата, мы сперва опишем гистогенез половых желез, а затем дадим краткое описание развития выводных протоков и наружных половых органов.

С развитием полости тела и образованием первичной почки, или так называемого вольфова тела, эпителий стенки полости тела в местах, прилежащих к срединной поверхности первичной почки, начинает утолщаться, и между его клетками появляются крупные округлые половые клетки[1]

---

[1] Половые клетки обособляются очень рано при дроблении яйца и, следовательно, не принадлежат ни к одному из первичных листков. Их раннее обособление прослежено у многих беспозвоночных и позвоночных (Берд, Рубашкин, Дончакова). Таким образом надо считать, что их появление в половом зачатке является результатом миграции, а не превращения эпителия брюшины.

(рис. 70). Этот утолщенный слой эпителия называется зачатковым, или половым. У человека половые зачатки обособляются к концу первого месяца утробной жизни. По мере дальнейшего развития эмбриона половой зачаток увеличивается в размерах как за счет врастания в него мезенхимной соединительной ткани, так и за счет разрастания эпителия, образующего тяжи и пласты (рис. 71 и 72).

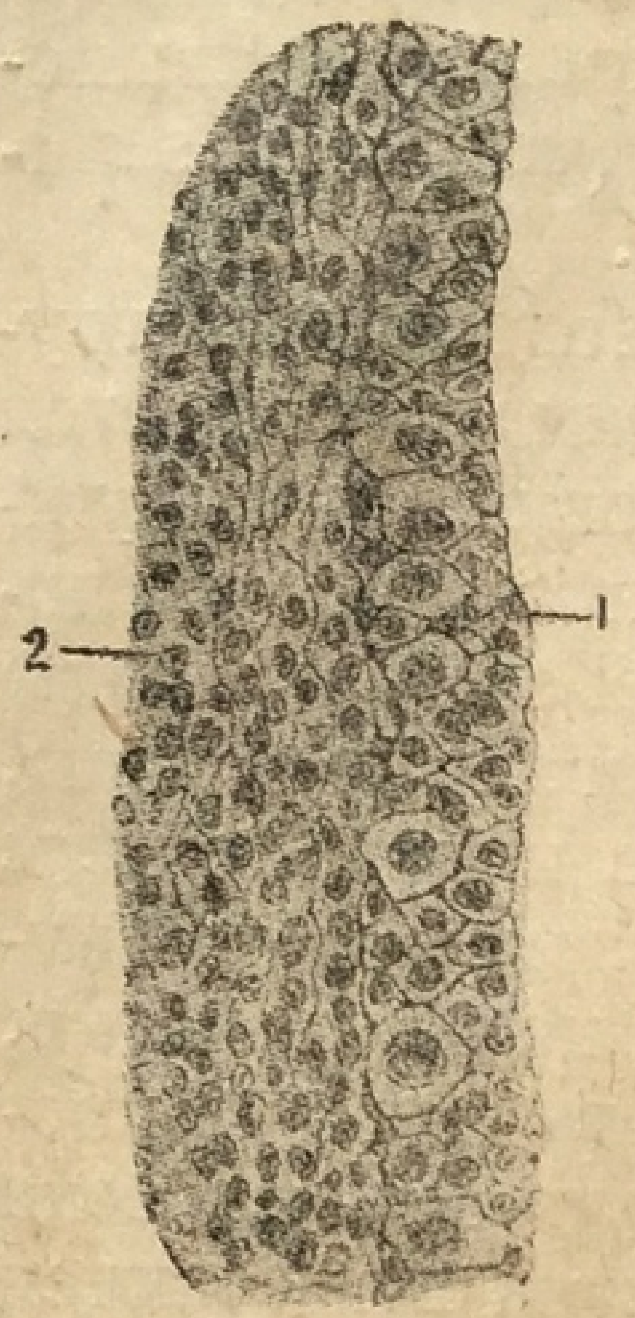


Рис. 70. Поперечный разрез через половой зачаток эмбриона свиньи 11 мм длины.

Справа зачатковый эпителий, в котором видны большие округлые первичные половые клетки. *1*—зачатковый эпителий; *2*—строма (по Нагелю).

В таком состоянии зачаток еще индиферентен. Но в последующих стадиях уже начинают проявляться первые признаки половой диференцировки. При развитии мужских гонад вросшая в закладку мезенхимная ткань, усиленно разрастаясь, разделяет между собой эпителиальные тяжи, одновременно отделяя их от поверхностно расположенного слоя, состоящего из зачаткового эпителия (рис. 71).

Образование обособленных эпителиальных тяжей, соединяющихся друг с другом анастомозами, является первым этапом в развитии мужской половой гонады. Тяжи направлены к вольфову протоку и по мере дальнейшего роста начинают все больше и больше ориентироваться радиально. Одновременно, вследствие усиленного разрастания, они начинают изгибаться и извиваться, получая с этого момента название извитых семенных тяжей. При разрастании в длину в этих первоначально плотных тяжах появляются просветы и полости, в результате чего из них образуются канальцы, называемые семенными (рис. 73). В то время как описанные процессы развертываются в самом половом зачатке, со стороны вольфова тела в него начинается врастание канальцев, которые, достигая тяжей и образованных из них семенных трубочек, сливаются с последними, образуя, таким образом, выводные протоки мужской половой железы. В дальнейшем число семенных трубочек увеличивается; в соединительной ткани, располагающейся между ними, появляются особые полигональные большие клетки, называемые интерстициальными, а находящиеся в канальцах первичные половые клетки начинают делиться, давая начало сперматогониям. Так происходит развитие мужской половой железы.

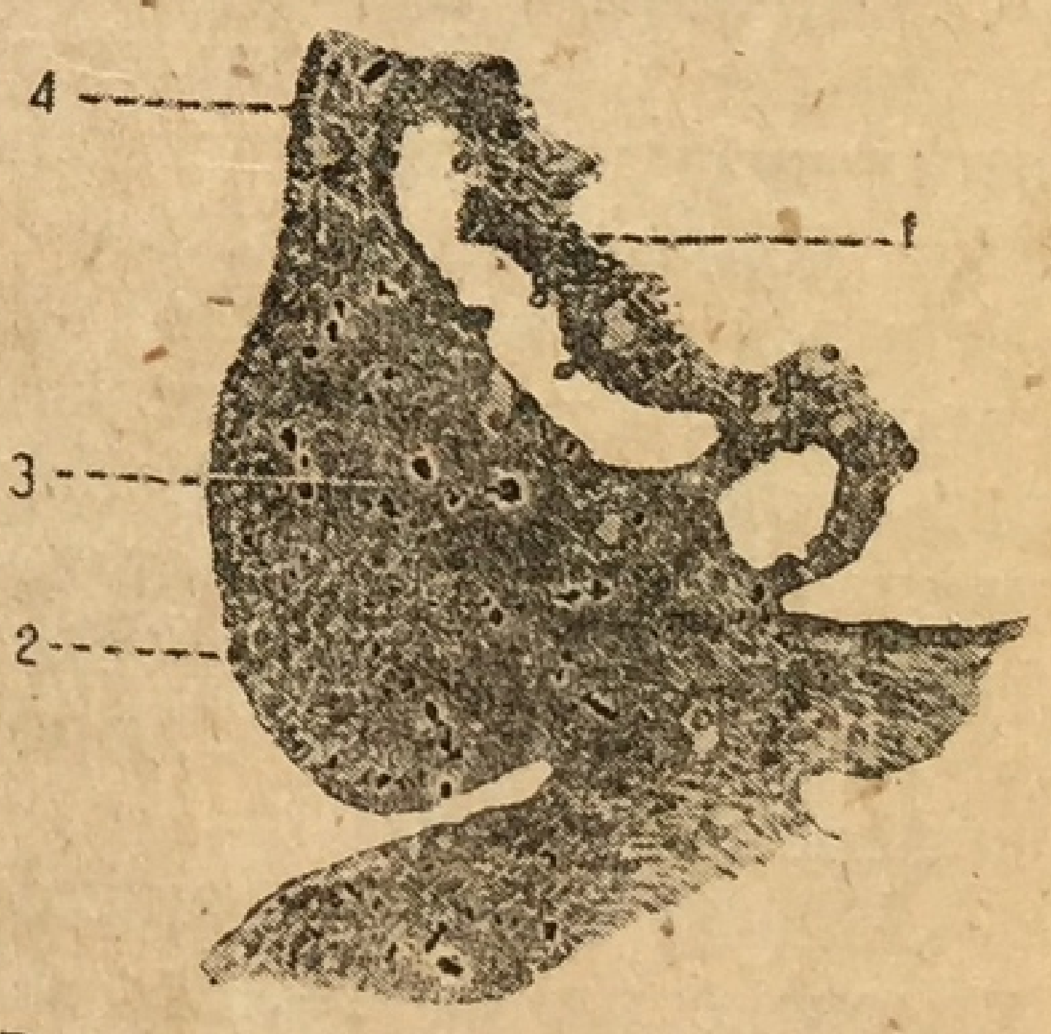


Рис. 72. Поперечный разрез через головной конец полового зачатка 14-дневного эмбриона кролика, индиферентная стадия зачатка (из Феликса и Бюлера).

1—гломерулус; *2*—половой зачаток, *3*—зачаток сети; *4*—полость тела.

Развитие женской половой железы, как уже говорилось выше, проходит ту же стадию индиферентного полового зачатка (рис. 74). Но только после разрастания мезенхимы, вросшей со стороны вольфова тела и отделяющей половые тяжи от зачаткового эпителия, этот последний не прекращает пролиферировать, а дает новые врастания в подлежащую ткань. Отделенные мезенхимой друг от друга половые тяжи, соответствующие будущим семенным канальцам, не развиваются дальше, а образуют скопления эпителиальной ткани в виде удлиненных эпителиальных островков, называемых мякотными тяжами. Не происходит дальнейшего развития и вросших с мезенхимой канальцев вольфова тела.

Они редуцируются уже на ранних стадиях развития. Таким образом, на этой стадии уже намечаются все основные части будущего яичника—слой зачаткового эпителия, одевающий его по поверхности; располагающаяся под ним соединительная ткань, из которой в будущем разовьется белковая оболочка; заполненное выростами и островками округлой и шарообразной формы корковое вещество, и, наконец, мозговое вещество с эпителиальными островками, образующими отростки, которые переходят затем в средостение, соединяющее яичник с вольфовым телом. С этого момента, сначала в мозговых тяжах, а затем в поверхностных корковых эпителиальных слоях, начинается развитие и диференцировка половых клеток, входящих очень рано в состав полового зачатка. По мере дальнейшего развития зачатковый эпителий не перестает пролиферировать, образуя таким образом мощный эпителиальный слой коркового вещества.

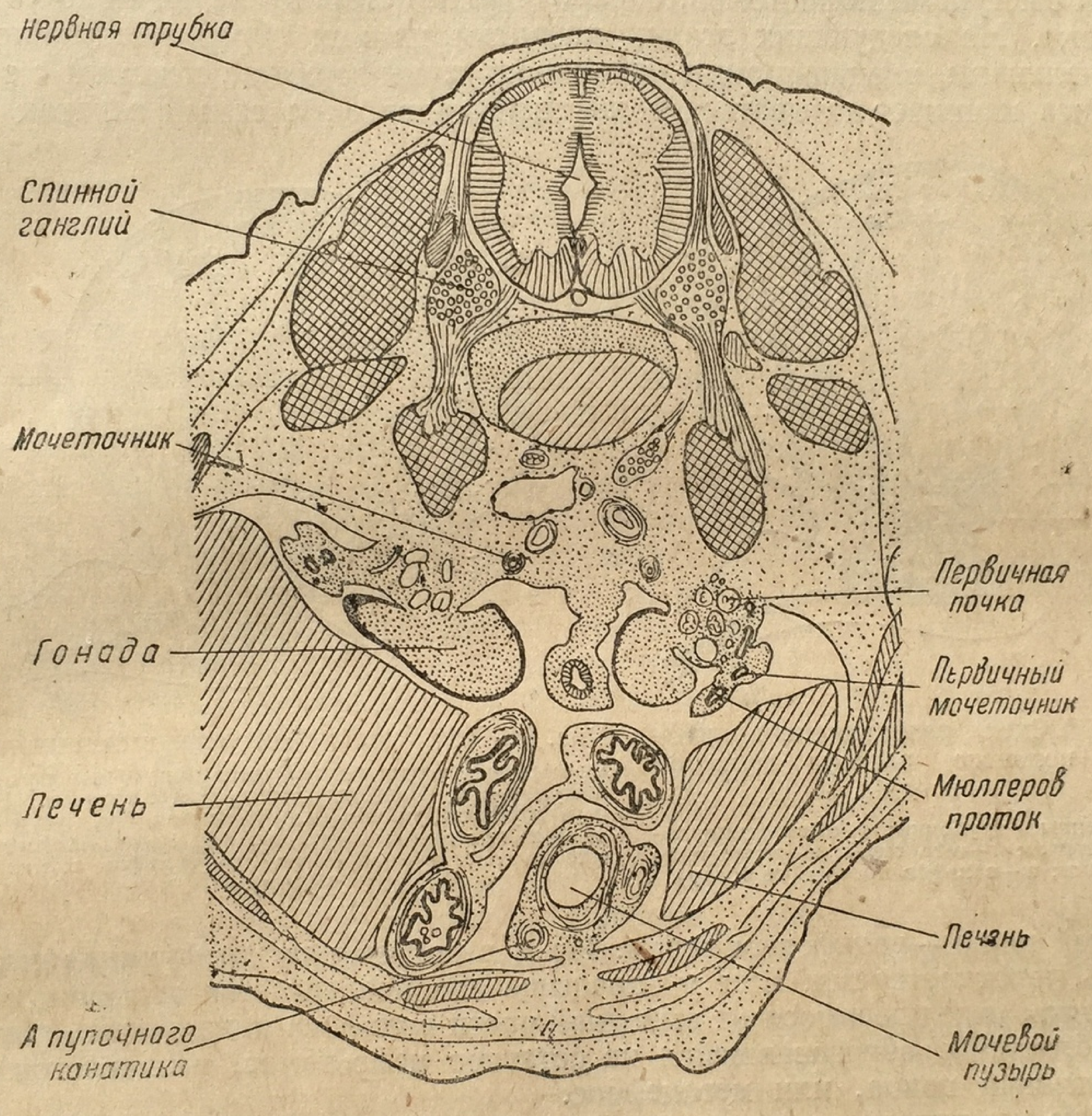


Рис. 72. Поперечный разрез человеческого эмбриона 25 мм длины (8 недель). Первичная почка начинает испытывать обратное развитие. Рисунок демонстрирует положение полости тела развивающейся гонады (по Кейбелю).

Развитие внутренних половых органов предшествует развитию наружных. У эмбрионов позвоночных очень рано закладывается в области нефротомов (участки мезодермы, соединяющие сомиты с боковыми пластинками) в виде отдельных зачатков трубчатого строения *первичная почка*, или пронефрос. Располагаясь на одной линии, трубочки впадают в продольный канал или первично-почечный проток. Этот проток или, как его называют, первичный мочеточник образуется в результате слияния слепых концов нефридиальных трубочек. Разрастаясь кзади, он открывается или непосредственно наружу или же в заднюю часть кишки. Пронефрос у большинства позвоночных существует очень короткое время. Все его трубочки быстро атрофируются за исключением нескольких сливающихся (или всего одной) в одну сплошную массу, из которой образуется большая воронка, сохраняющаяся в дальнейшем и дающая воронку яйцевода. Вслед за первичной почкой из нефротомов, когда они отделяются из миотомов, развиваются зачатки вторичной почки или мезонефроса. Первоначально они представлены выступами нефротомов, обращенными в сторону первичнопочечного протока. На следующих этапах развития из них образуются капсулы с канальцами, впадающими в первичнопочечный проток, который с этого момента начинает называться вольфовым каналом, а самый зачаток вторичной почки—вольфовым телом. Но и вторичная почка функционирует очень короткое время. Еще у зародыша она подвергается атрофии, а из отростка, отделяющегося от выводной части вольфова канала и нефрогенной бластемы, образовавшейся из остатков нефротомов, развивается дефинитивная почка, или метанефрос.

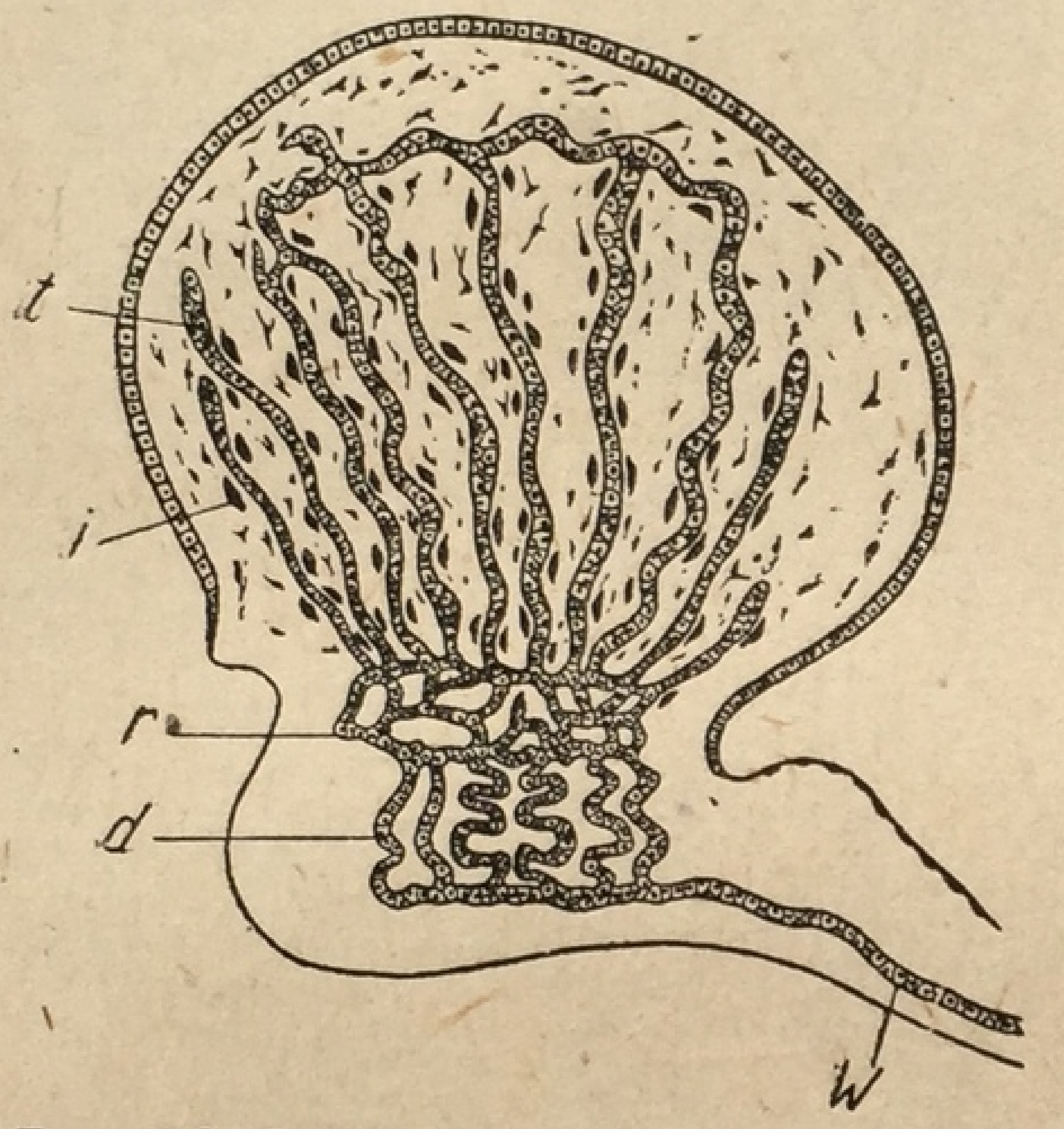


Рис. 73. Схема развития индиферентного полового зачатка мужской гонады.

t—семенные трубочки; *i*—интерстициальные клетки; *r*—rete testis; *d*—выносящие протоки; *w*—вольфов проток (по Кону).

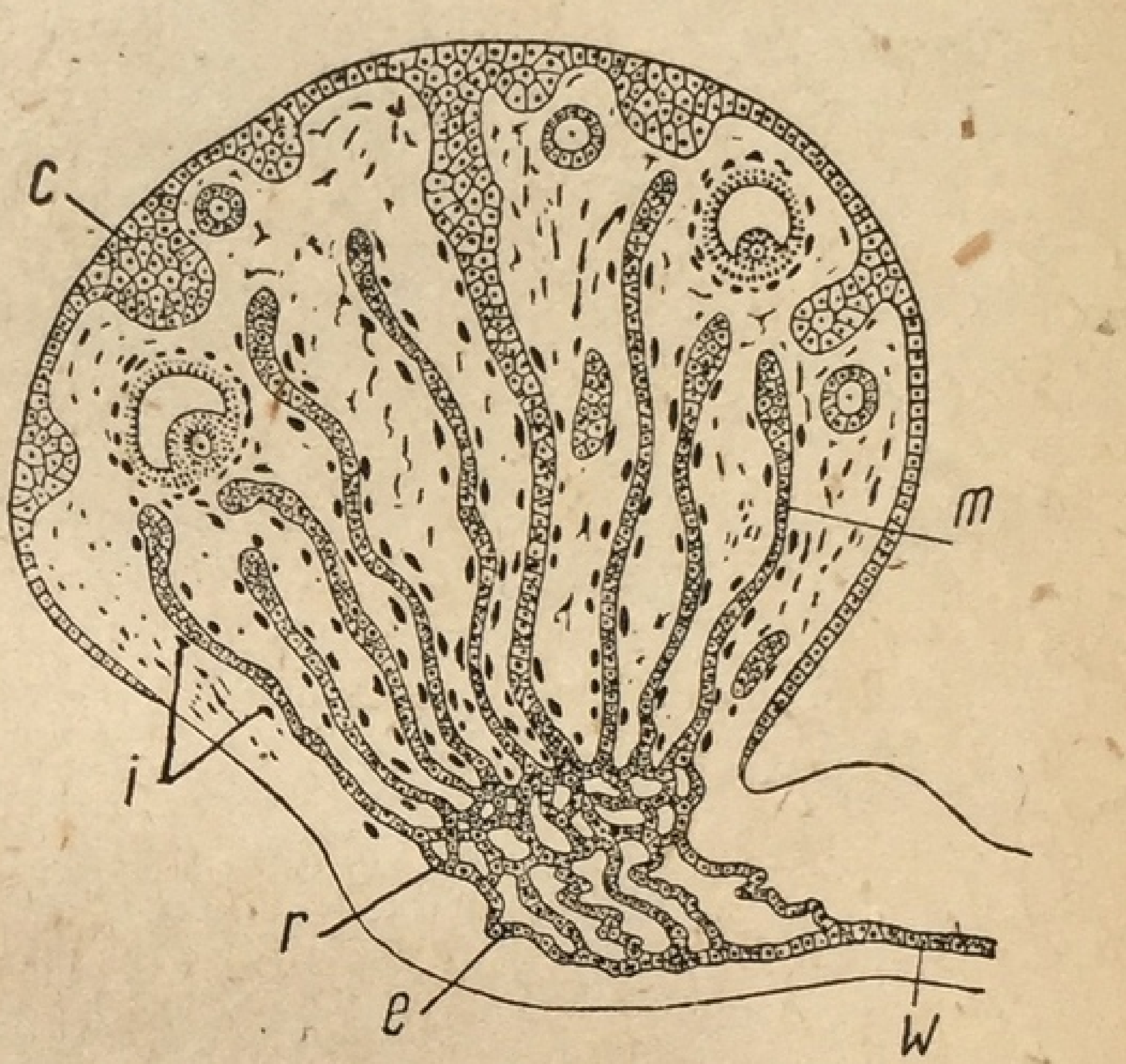


Рис. 74. Схема дальнейшего развития яичника.

C—корковое вещество с образовавшимися в нем фолликулами; *m*—мозговые тяжи, гомологичные семенным трубкам семенника и происходящие, как и они, из половых тяжей; *i*—интерстициальные клетки; *r*—rete ovarii; *e*—epoophoron; *w*—вольфов канал (по Кону).

Как мы видели выше, половой зачаток развивается около вольфова тела в стадии, когда в индиферентном зачатке уже образовались половые тяжи и между вольфовым телом и половым зачатком еще не имеется никакой связи. С началом атрофии вольфова тела клубочки и канальцы в большей его части редуцируются и исчезают, а в части, прилежащей к половому зачатку, они начинают вместе с мезенхимой врастать в зачаток навстречу половым тяжам, образуя соединения в виде сети. В это же время происходит закладка второго канала, называемого мюллеровым. У анамний мюллеров канал образуется в результате расщепления вольфова канала, а у амниот он закладывается самостоятельно в виде впячивания перитонеального эпителия в подлежащие слои мезодермы. Впячивание имеет форму воронки, от которой кзади разрастается плотная масса клеток, образующая в конце концов канал, достигающий задней кишки. В этот канал и начинают открываться оставшиеся воронки первичной почки, соединяя его тем самым с полостью тела. Таким образом, в конце индиферентной стадии развития половых желез весь половой аппарат состоит из половых зачатков, соединенных своими тяжами с сетью канальцев, оставшихся после атрофии вольфова тела и впадающих в вольфов канал, который открывается в sinus uro-genitalis; в этот синус открывается и мюллеров проток, пока не имеющий никакой связи с зачатками гонад. С этого момента в зависимости от того, какой пол будет развиваться у данного эмбриона, намечаются различия в судьбе отдельных частей индиферентной закладки. Если индиферентный половой зачаток начнет развиваться в мужскую половую железу (у человека в середине второго месяца), то в зачатке развиваются семенные канальцы, а из канальцев вольфова тела образуется сеть выводящих канальцев и система канальцев, лежащих вне семенника и называемых придатком семенника (epididymis), а сохраняющийся вольфов проток делается семяпроводом (vas defferens).

Следовательно, мюллеров проток не принимает никакого участия в образовании полового аппарата самца; он подвергается обратному развитию за исключением небольших участков, лежащих на переднем и заднем концах. От оставшегося переднего конца развивается пузырек—так называемая гидатида (appendix testis), а задние отделы сливаются и в виде маленьких мешочков входят в состав простатической железы, представляя, таким образом, рудимент матки (vesicula prostatica sei uterus masculinus). Одновременно из vas defferens, или бывшего вольфова протока, развиваются семенные пузырьки, а из стенки мочеполового синуса—выросты, дающие начало простатической железе (рис. 68).

Совершенно иной будет судьба различных частей половой индиферентной закладки при развитии женского индивида. Как мы видели выше, после образования половых тяжей они продвигаются в глубь зачатка, а по поверхности из зачаткового эпителия начинает развиваться мощный корковый слой. Соединения с канальцами вольфова тела не происходит; они остаются в яичнике и образуют rete ovaria, а вне яичника, в широкой маточной связке,—трубчатые тела, называемые придатками яичника (parovarium) и состоящие из epoopharon и proopharon. Вольфов проток подвергается обратному развитию. Зато из мюллерова протока развиваются трубы с фимбриями, матка и влагалище. Трубы образуются за счет верхних отделов мюллерова протока. Нижние отделы, сливаясь, образуют полость, верхняя часть которой дает матку, а нижняя превращается во влагалище (рис. 69).

Наружные половые органы развиваются позднее, чем внутренние. У человека они закладываются на 6-й неделе и до $2^1/_2$ месяцев проходят стадии, одинаковые для обоих полов, и только на 16—17-й неделе по внешнему их виду удается определить принадлежность эмбриона к тому или иному полу. Закладка начинается с образования небольшого холмика, расположенного между основанием зачатков задних конечностей и имеющего на своей вершине щель, образованную впячиванием. Под щелью как конечный отдел кишечника располагается полость, в которую открываются протоки почек, половых путей и кишечная трубка. Полость эта называется клоакой. В дальнейшем в клоаке появляется перегородка, которая делит полость на два отдела—передний и задний. После разрыва покрова клоаки разделившаяся полость открывается наружу двумя отверстиями—передним, называемым мочеполовым синусом (sinus uro-genitalis), и задним, называемым заднепроходным синусом; вследствие утолщения растущей перегородки (промежности) отверстия начинают расходиться все дальше друг от друга до тех пор, пока отверстие мочеполового синуса не сдвинется в область половых зачатков.

Одновременно на самом переднем конце холмика впереди отверстия мочеполового синуса начинает развиваться возвышение, или половой бугорок, а по бокам его образуются вздутия в виде циркулярно расположенных валиков, или половые складки. На следующем этапе кнаружи от половых складок развиваются охватывающие их со всех сторон половые валики. С развитием половых валиков кончается индиферентный период закладки наружных половых органов, и в дальнейшем в зависимости от того, какая железа развивается, судьба отдельных частей закладки будет различна.

При развитии женского полового аппарата половой бугорок немного увеличивается, и в нем начинает развиваться пещеристая ткань, заходящая в значительно увеличивающиеся к этому времени половые складки; увеличиваются и половые валики. Этим по существу развитие и заканчивается. Таким образом, из отверстия мочеполового синуса образуется преддверие влагалища. Половые складки дают малые, а половые валики большие срамные губы с венериным холмом, а половой бугорок с пещеристыми телами преобразуется в клитор.

Иные процессы протекают при развитии мужского полового аппарата. После индиферентной стадии половой бугорок развивается весьма интенсивно, и в его толще образуются объемистые пещеристые тела. Половые складки, окружающие его, немного заворачиваются назад и образуют в дальнейшем подвижную оболочку головки мужского члена. Одновременно отверстие мочеполового синуса, вследствие разрастания полового бугра, смещается на его нижнюю поверхность и, сблизившись своими краями, образует узкую продольную борозду. В результате срастания краев этой борозды в дальнейшем образуется трубчатый канал, открывающийся на вершине развившегося из полового бугорка мужского копулятивного органа. Одновременно происходит и рост половых валиков, направленный навстречу друг другу. После полного их схождения они срастаются и постепенно преобразуются в мошонку. Таким образом разделенные в мочеполовом синусе отверстия мочеточников и половых путей открываются наружу одним общим каналом.

Сравнивая развитие наружных мужских и женских половых органов, мы можем прежде всего отметить, что одни и те же зачатки индиферентной стадии в результате ряда последовательных преобразований приводят к совершенно различному устройству наружных половых органов, причем при образовании женского полового аппарата как бы наступает остановка развития вследствие остановки в росте отдельных частей, в то время как развитие мужского полового аппарата как раз характеризуется интенсивным ростом и весьма сложными преобразованиями полового бугорка, половых складок и валиков.

ЯИЧНИКИ (OVARIA)

Анатомия

Женские половые железы (ovaria) по внешнему своему виду представляют тела сплющенной эллипсоидной формы с одним прямым и другим выпуклым краем. Размеры яичника у человека колеблются в следующих пределах: от 2,5 до 4 см, ширина от 2 до 3 см и толщина от 0,4 до 1,2 см. Расположен яичник на задней стороне широкой маточной связки и своей наружной поверхностью прилегает к покрову брюшины наружной стенки полости малого таза. Яичник прикреплен к связке своим прямым краем. Место, откуда в яичник из связки проникают сосуды, называется hilus ovarii. Кроме прикрепления к широкой связке, яичник соединен с маткой собственно связкой (ligamentum ovarii proprium). Поверхность яичника серо-красного цвета, в детстве ровная, а во взрослом состоянии морщинистая. По поверхности ячиник покрыт однослойным цилиндрическим эпителием, называемым зачатковым слоем, а под ним развивается оболочка из соединительной ткани, весьма богатая коллагеновыми волокнами и составленная как бы из ряда пластин: эта оболочка называется белковой (tunica albuginea) и образована за счет соединительной ткани, входящей в паренхиму или строму яичника (рис. 75). Невооруженным глазом на разрезе яичника можно отличить корковый и мозговой слой. Корковый слой, довольно мощный, окружает у человека мозговой слой, у других же животных отношения между слоями более сложные. Корковый слой или вещество состоит из соединительнотканной стромы, в которой находятся сосуды, нервы и зачатки яичек; в мозговом слое зачатков яичек уже не имеется, но зато он весьма богат кровеносными сосудами, образующими здесь густой клубок. Так как яичник прилегает к брюшному покрову и кроме того сверху, спереди и сзади окружен яйцеводом и брыжейкой яйцевода, то за счет названных частей получается карман—сумка яичника (bursa ovarica), щелевидная полость которой сообщается с полостью брюшного мешка.

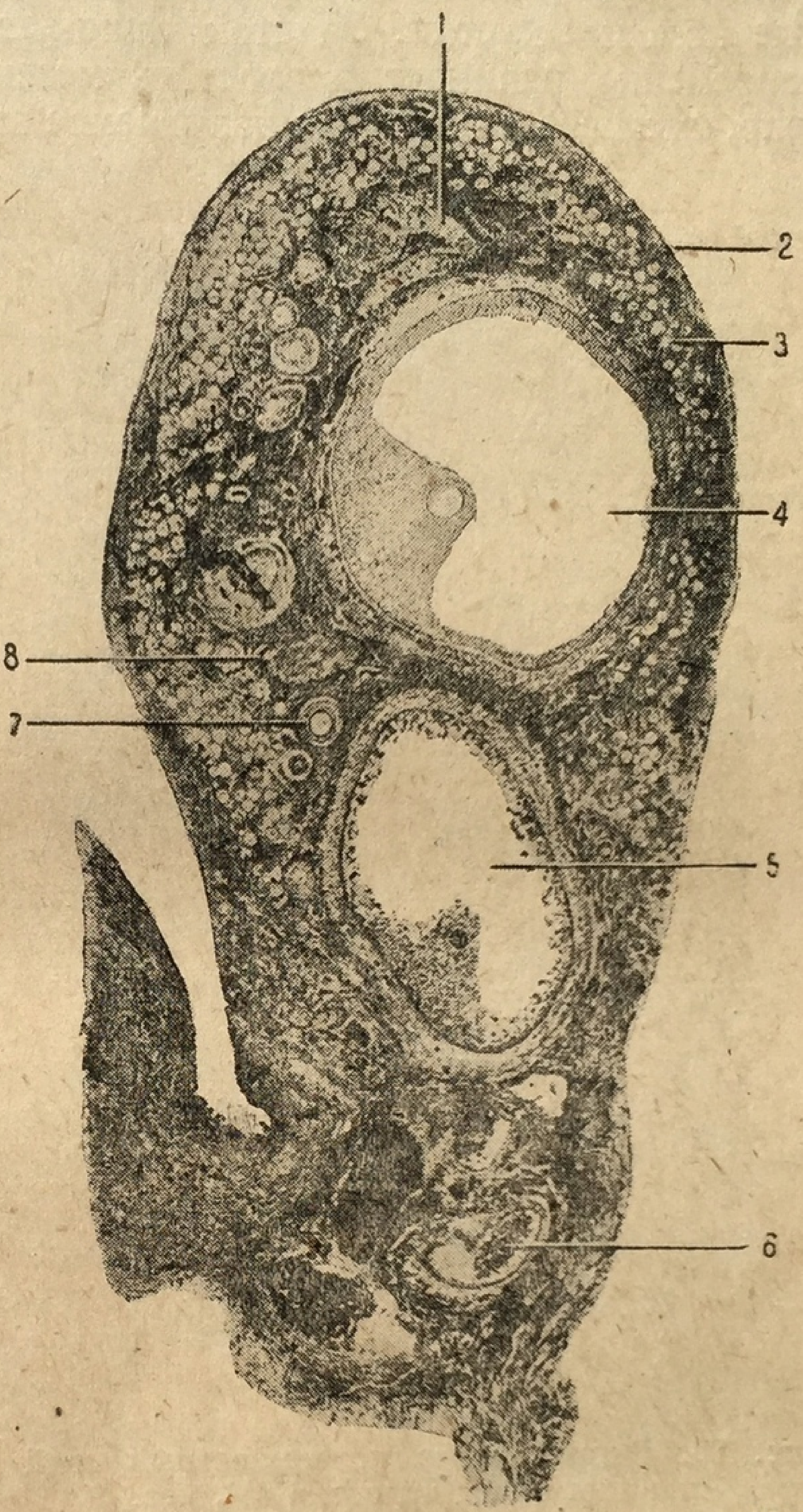


Рис. 75. Разрез через яичник обезьяны (Macaccus rhesus).

1—corpus luteum atreticum; *2*—зачатковый эпителий; *3*—примордиальный фолликул; *4*—растущий фолликул; *5*—большой атретический фолликул; *6*—кровеносный сосуд; *7*—растущий фолликул; *8*—corpus albicans; *9*—примордиальные фолликулы. Небольшое увеличение, фото (из Максимова).

В широкой маточной связке между концом фаллопиевой трубы и местом прикрепления яичника располагается ряд более или менее извитых канальцев, начинающихся от ворот яичника и расходящихся лучеобразно к трубе, где они впадают в один общий канал. Эти канальцы представляют остатки первичной почки и не имеют никакого функционального значения в дефинитивном яичнике.

К широкой связке матки при помощи тонкой складки брюшины прикрепляются и маточные трубы (tubae uterinae s. Fallopii). Каждая труба начинается у яичника широкой воронкой, края которой снабжены узкими выростами различной величины, или так называемыми фимбриями (fimbriae tubae); часть фимбрий длиннее других и, располагаясь вдоль свободного края брыжейки, доходит до яичника, образуя жолоб. Располагаясь вдоль поверхности широкой маточной связки, трубы достигают матки и у человека соединяются с ней на границе между дном ее и телом (рис. 69).

Гистологическая структура

Как мы видели, яичник развивается из индиферентного полового зачатка, который у эмбрионов представляет утолщение эпителия на срединной поверхности вольфова тела. В этом зачатке уже имеются первичные половые клетки. Зачаток начинает увеличиваться в размерах и одновременно начинает прорастать мезенхимой. В результате образуется тело, имеющее внутри так называемое эпителиальное ядро, со всех сторон облеченное мезенхимой, но по поверхности покрытое зачатковым эпителием (рис. 76). В дальнейшем «эпителиальное ядро» подразделяется мезенхимой на ряд тяжей и отдельных округлых островков. Островки располагаются ближе к периферии, в то время как тяжи представляют зачаток мозгового вещества, переходящего в мезенхимную ткань, соединяющую яичник с вольфовым телом. В стадии образования мозговых эпителиальных тяжей из мигрировавших сюда первичных половых клеток начинается усиленное образование овогониев; затем этот процесс охватывает и эпителиальные островки, располагающиеся по поверхности в будущем корковом слое яичника, где тоже располагаются первичные половые клетки.

Наряду с размножением половых клеток происходит размножение и обособление вокруг них клеток эпителиальных, которые в дальнейшем дадут фолликулярные клетки.

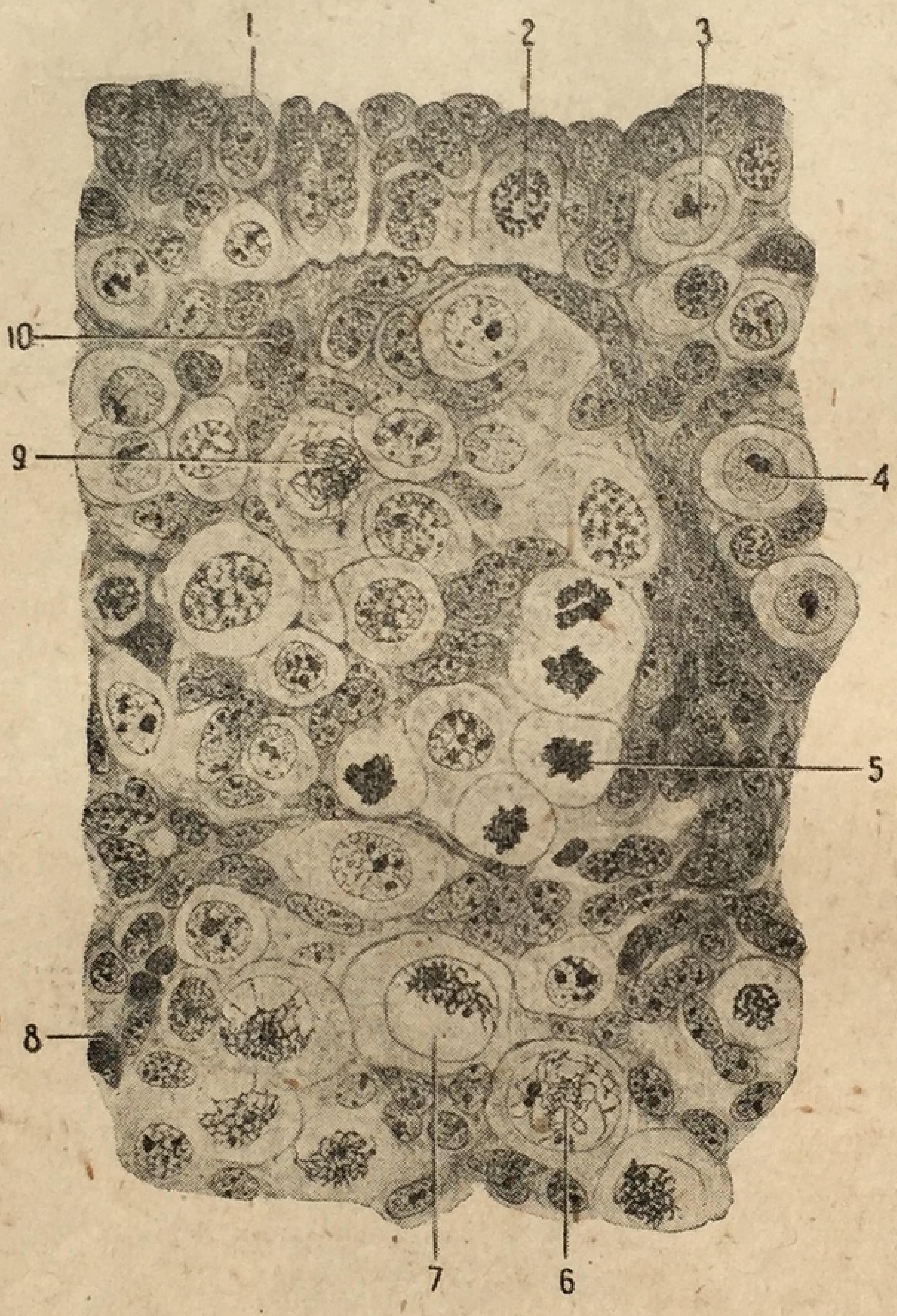


Рис. 76. Разрез через поверхностный слой яичника плода человека $4^1/_2$ мес.

1—зачатковый эпителий, в нем митозы (*2*); *3,4,5*,—делящиеся первичные половые клетки (яйцеклетки); *6*—*9*—лептотеновая стадия в растущем овоците; *7*—синаптеновая стадия; *10*—фолликулярные клетки; *8*—кровеносный сосуд (из Максимова).

Однако образовавшиеся в мозговых тяжах овогонии никогда не развиваются дальше— они гибнут уже в первой половине утробной жизни; остаются лишь индиферентные эпителиальные клетки, образующие здесь так называемые *мозговые тяжи*.

Резорбция овогониев в эпителиальных тяжах коркового вещества тоже имеет место, но не в такой сильной степени, и, кроме того, их убыль все время пополняется новыми эпителиальными клетками, врастающими сюда из зачаткового слоя. В дальнейшем разрастающаяся мезенхима разделяет эпителиальные островки и врастающие зачатковые клетки на мелкие группы, в которых вокруг овогоний начинают обособляться эпителиальные клетки, образуя яйценосные шары, или *пфлюгеровские мешки* (рис. 95). В каждом пфлюгеровском мешке мы различаем несколько центрально лежащих овогониев, окруженных плоским эпителием,—*фолликулярные клетки*. Следующей стадией развития будет образование из пфлюгеровских мешков так называемых примордиальных фолликулов (рис. 77).

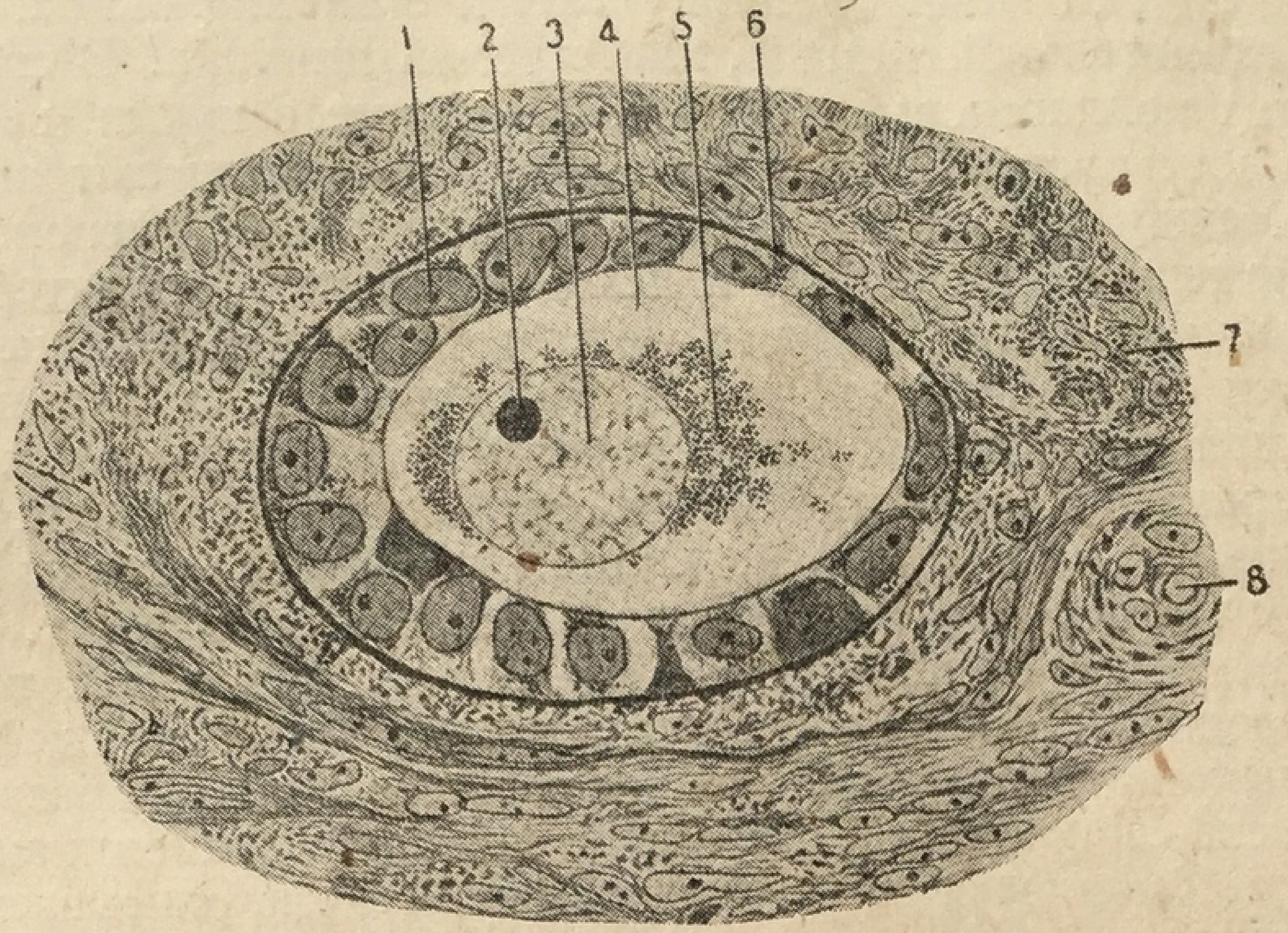


Рис. 77. Фолликул в начальной стадии роста в яичнике взрослой женщины.

1—фолликулярные клетки; *2*—ядрышко овоцита; *3*—ядро овоцита; *4*—протоплазма овоцита; *5*—перинуклеолярное накапливание митохондриев (желточное ядро); *6*—базальная мембрана; *7*—интерстициальная соединительная ткань; *8*—кровеносный сосуд (по Бенслею из Максимова).

Примордиальные фолликулы содержат уже одну половую клетку, обычно овоцит, окруженную плоским фолликулярным эпителием. Описанный процесс превращения яйцевых мешков в примордиальные фолликулы заканчивается у человека уже к концу утробного периода. Но так как к этому времени прекращается активность зачаткового эпителия, следовательно, происходит и прекращение образования новых партий овогониев. Развившиеся в примордиальных фолликулах овоциты представляют весь запас половых клеток женской особи на всю дальнейшую жизнь. Число примордиальных фолликулов определяют по-разному; в среднем можно считать, что при рождении в яичнике девочки имеется от 50 000 до 80 000 примордиальных фолликулов, к 10 годам число их уменьшается до 20 000, а к началу половой зрелости их остается не больше 15 000. Но и из этого большого числа только часть клеток (не больше 300—500) развивается дальше, образуя готовые к оплодотворению яйца; остальные резорбируются и рассасываются. Рассасывание обычно начинается уже с первых месяцев внеутробной жизни.

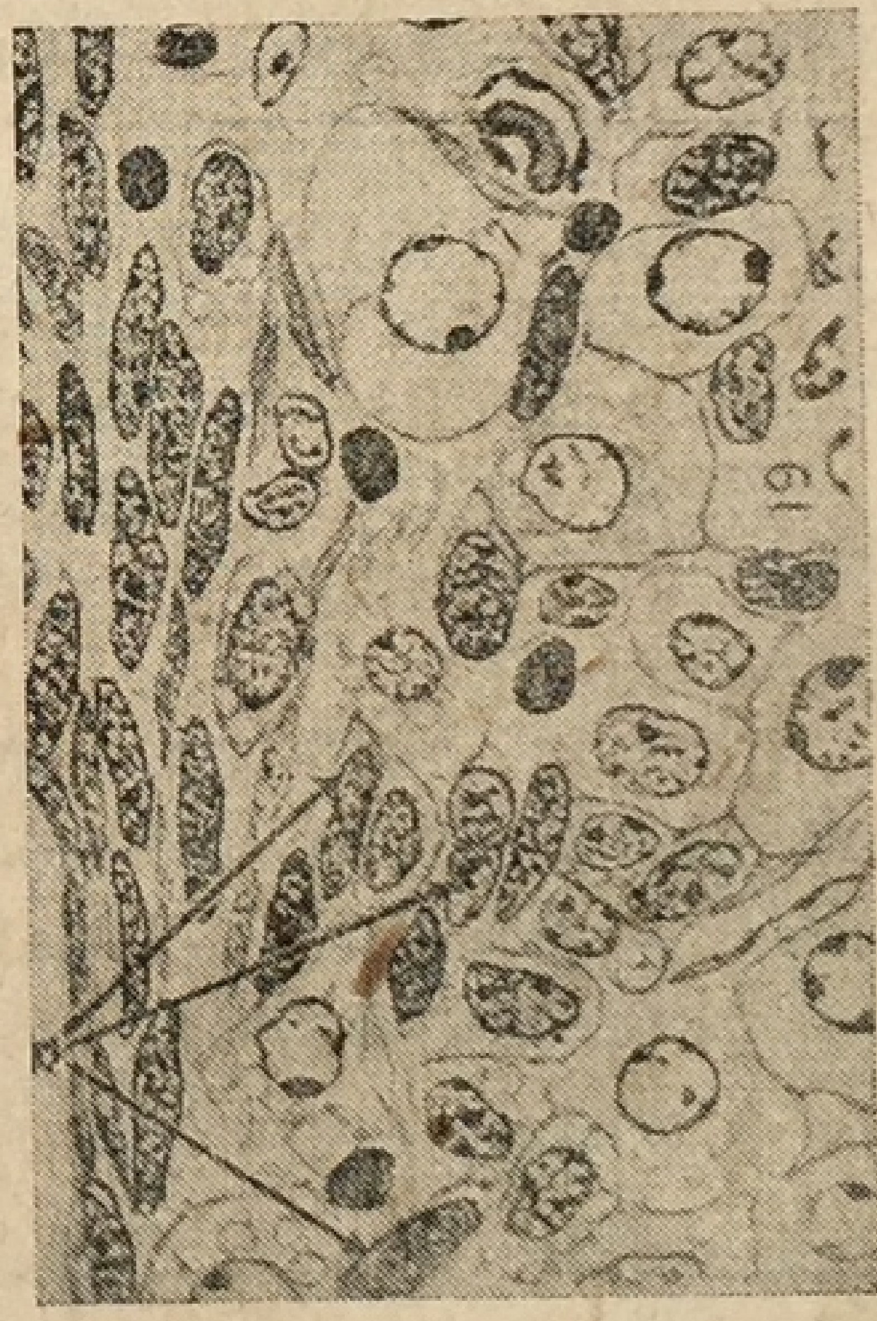


Рис. 78. Часть разреза яичника взрослого вальдшнепа при большом увеличении.

Можно видеть все переходы от типичных клеток соединительнотканной стромы (фиброцитов) до интерстициальных клеток с большим количеством липоидных включений в протоплазме; *а*—ядра фиброцитов (по Расмусену).

Следующей стадией развития примордиального фолликула будет граафов пузырек. Этот этап в норме наступает правильно и регулярно только с момента половой зрелости. Примордиальные фолликулы, развивающиеся дальше до наступления половой зрелости, обычно гибнут, не достигая стадии граафова пузырька.

Как уже указывалось выше, в яичнике млекопитающих, в том числе и приматов, различают корковое и мозговое вещество.

В корковом веществе располагаются фолликулы различных стадий развития.

Все промежутки между фолликулами и эпителиальными тяжами заполнены соединительной тканью, или стромой яичника. В строме коркового вещества коллагеновые волокна, собранные в пучки, весьма тонки, в то время как в строме мозгового слоя они достигают значительной мощности. Между волокнами соединительной ткани располагаются довольно значительные по объему и величине клетки, характеризующиеся своим большим округлым ядром и поэтому напоминающие эпителиоидные клетки соединительной ткани. В зависимости от функционального состояния яичника они накапливают различные включения и тогда приобретают характер железистых клеток. Эти клетки называются интерстициальными (рис. 78). Они были впервые описаны Пфлюгером в 1863 г. и с тех пор найдены почти у всех млекопитающих. У человека они весьма немногочислены (Пинто, Чеза-Бианки и др.). Некоторые исследователи (Френкель, Шефер) даже отрицали их присутствие в дефинитивном яичнике. У некоторых грызунов, собак и рогатого скота они развиты весьма хорошо и часто собираются в небольшие скопления, напоминая по своему виду железу. Как показывает изучение гистогенеза, описываемые интерстициальные клетки происходят из обычных фиброцитов стромы яичника. Первые стадии образования их начинаются с накопления липоидных и жировых веществ в протоплазме, после чего происходит увеличение всего тела клетки и она приобретает полиэдрическую форму. Этот процесс обратим, и тогда, когда интерстициальные клетки теряют жир, они делаются вновь неотличимыми от обычных фиброцитов (Винвартер). Имеются указания, что интерстициальные клетки при известных условиях могут перерождаться в обычные жировые клетки. У различных животных и приматов развитие этих клеток в железистую ткань протекает неодинаково. Так, у кошки интерстициальная железа существует всю жизнь, у лошади (и человека) только у эмбрионов, а у грызунов она развивается только во взрослом состоянии. При значительном развитии лютеиновых клеток, которые тоже имеют полиэдрическую форму, отличить их от интерстициальных клеток, не прибегая к специальным методам, почти невозможно.

Атиас считает, что жировые включения интерстициальных клеток яичника более легко растворимы, чем включения лютеиновых клеток, а Шефер дает и микрохимическую диагностику, на основе которой можно по окраске включений установить между ними различие:

Краски	Интерстициальные клетки	Лютеиновые клетки
Судан III	Яркокрасные	Оранжевые
Индофенол	Коричневатые	Темноголубые
Nilblau	Окрашивание слабое	Окращивание интенсивное

Во время беременности (Рего и Дюбрейль) количество этих клеток увеличивается; некоторое увеличение происходит, повидимому, и тогда, когда один из яичников экстирпируется (Анцилоти). Включения этих клеток (липоидные капли, жировые, митохондрии и аппарат Гольджи) изучены хорошо. Некоторые авторы (ван дер Штрихт) пытались даже доказать их секреторную функцию, однако, морфологические доказательства секреторного процесса нельзя считать достаточно убедительными и после работ Кингсбери большинством отвергаются.

С момента наступления половой зрелости в яичнике начинает проявляться ритмическая деятельность, выражающаяся в последовательном развитии или, как называют этот этап диференцировки, созревании фолликулов и образовании из них после выхода яйца желтых тел. Созревание фолликулов состоит в дальнейшем преобразовании как самого овоцита, так и окружающего его эпителия. В ядре овоцита происходит процесс конъюгации хромосом, после чего овоцит начинает расти и выделяет собственную оболочку (zona pellucida), а фолликулярные клетки, размножаясь, образуют вокруг этого подросшего овоцита довольно мощную многослойную оболочку, по поверхности которой эпителиальные клетки еще сохраняют цилиндрическую форму (рис. 79). После этого в разросшемся эпителии появляется полость, в которой начинает скопляться жидкость, называемая фолликулярной (liquor folliculi). По мере дальнейшего роста внутрифолликулярная жидкость накапливается все больше и больше и тем самым растягивает фолликул до значительной величины, достигающей у человека к моменту половой зрелости 20 мм в поперечнике. Одновременно соединительная ткань вокруг фолликула превращается в его оболочку, называемую theca folliculi. Вполне созревший фолликул, или граафов пузырек, представлен на рис. 80. В нем мы различаем следующие части:

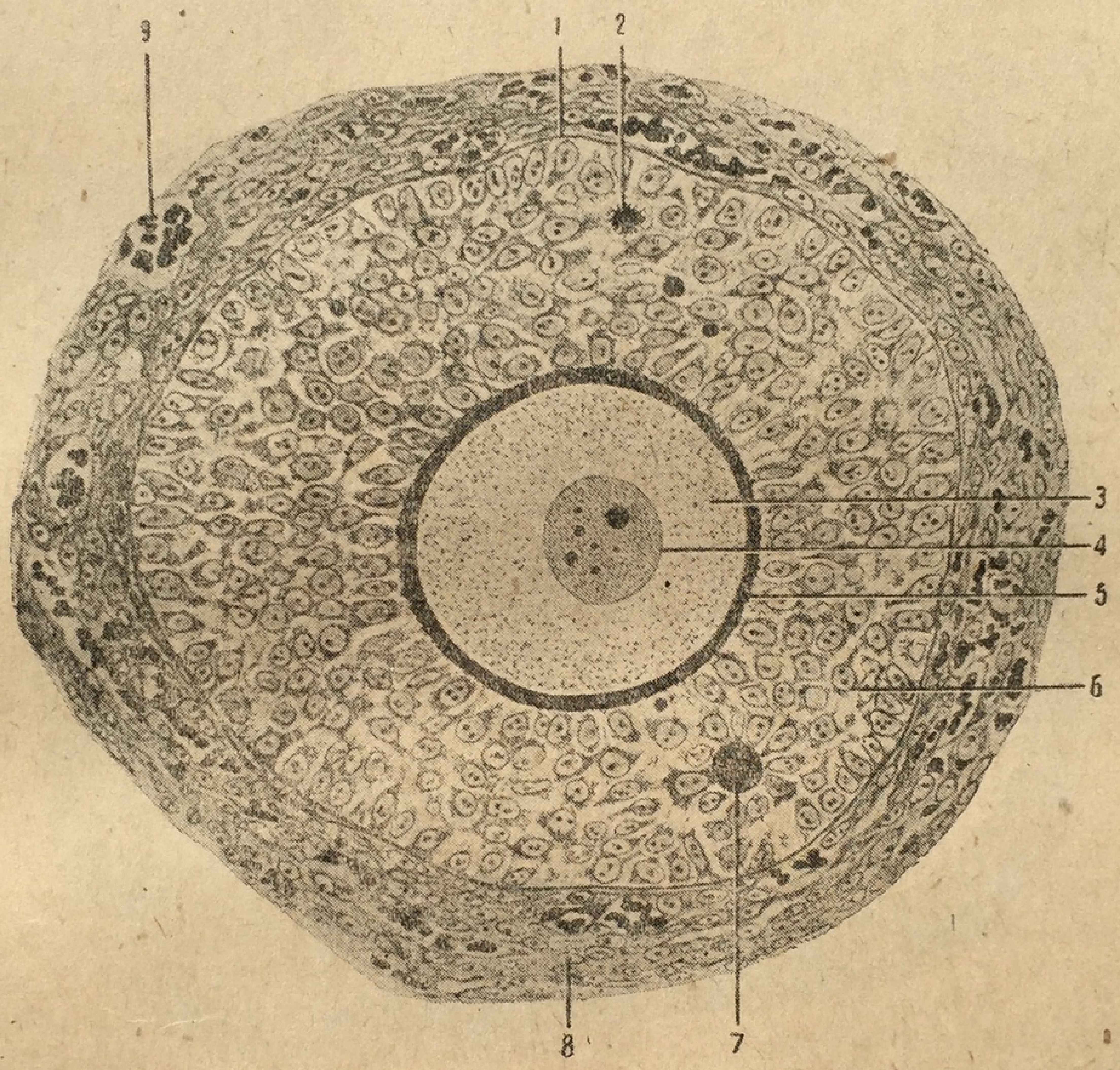


Рис. 79. Растущий фолликул из яичника человека (8-й день менструального цикла). *3*—яйцо; *4*—его ядро; *5*—zona pellucida; *6*—фолликулярный эпителий; *7*—калэкснеровская вакуоль; *8*—theca folliculi (внутренний и внешний слои еще не диференцированы); *9*—кровеносный сосуд; *1*—базилярная мембрана; *2*—митоз фолликулярной клетки (из Максимова).

1) cumulus oophorus, или яйценосный бугорок, состоящий из выступа эпителиальной фолликулярной ткани, внутри которого находится овоцит (рис. 80, *4*). Овоцит довольно значительных размеров с большим ядром и резко окрашивающимся ядрышком; протоплазма его содержит обычные постоянные включения и некоторый запас питательных веществ. Собственная оболочка zona pellucida отделяет его от окружающего эпителия. Фолликулярные клетки, прилежащие к овоциту и расположенные радиально, пронизывают своими отростками оболочку овоцита

и доставляют ему питательные вещества. Вследствие их лучистого или, вернее, радиального расположения этот слой клеток называют лучистым венцом, или corona radiata;

2) **зернистую зону** (zona granulosa), состоящую из эпителиальных клеток, образующих внутреннюю выстилку граафова пузырька, и, наконец (рис. 80, *6*),

3) **соединительнотканную оболочку** (theca folliculi), состоящую в свою очередь из трех оболочек: бесструктурной стекловидной мембраны, прилегающей к фолликулярному эпителию; внутренней оболочки (tunica interna), в состав которой, кроме обычных клеток соединительной ткани, входит большое количество округлых клеток значительной величины (рис. 80, *7*). В этой оболочке разветвляются мелкие кровеносные сосуды, питающие фолликул. Наконец, третья—наружная оболочка (theca externa, sei fibrosa), состоящая из волокнистой соединительной ткани такой же, как и строма яичника (рис. 81). Когда примордиальный фолликул доходит до стадии вполне зрелого граафова пузырька, он сначала погружается в глубь коркового слоя, а затем по мере увеличения продвигается к поверхности; яйценосный бугорок оказывается обращенным наружу. Вследствие своей величины и близости от поверхности примордиальный фолликул выдавливает эту последнюю и поэтому может быть замечен невооруженным глазом как небольшой слегка блестящий бугорок на поверхности яичника. Дальнейшие процессы ведут уже к выходу яйца

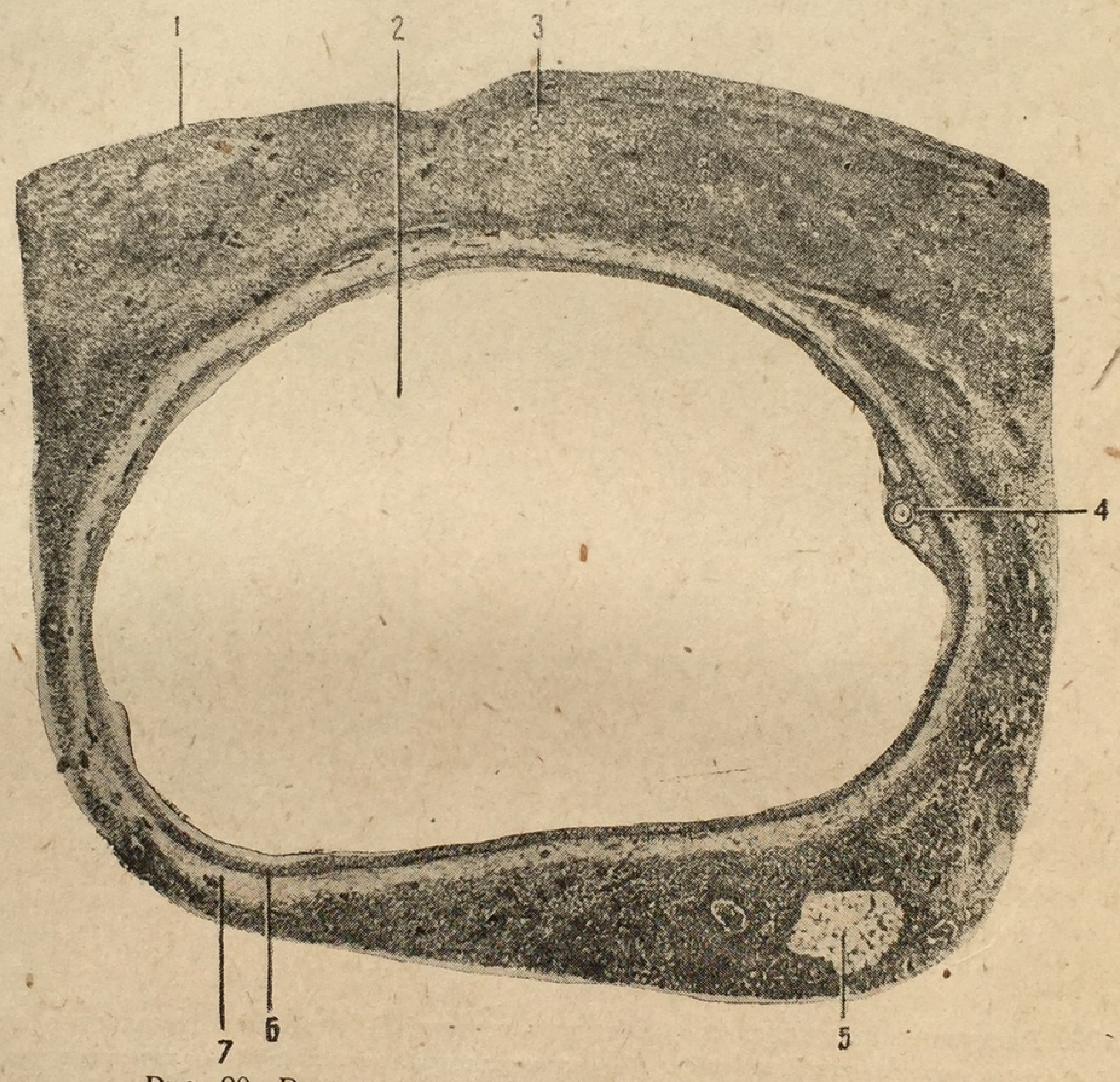


Рис. 80. Вполне развитый граафов пузырек человека.

1—поверхность яичника с зачатковым эпителием; *2*—фолликулярная жидкость; *3*—первичный фолликул; *4*—Cumulus oophorus; *5*—corpus albicans; *6*—внутренняя или гранулезная оболочка (membrana granulosa); *7*—theca externa и interna (из Максимова).

наружу и называются овуляцией. Однако, прежде чем перейти к ним, мы должны затронуть вопрос, интересующий всех эндокринологов.

Откуда берется фолликулярная жидкость? В настоящее время по этому вопросу имеется два мнения. Большинством признается, что фолликулярная жидкость происходит путем транссудации из сосудов, причем во вполне зрелом фолликуле в ней растворяется некоторое количество эпителиальных клеток гранулярного слоя. Это мнение было впервые высказано Вальдейером и Лушка в 1879 г. С тех пор оно удержалось в науке; однако указанный Вальдейером в составе этой жидкости паральбумин не был обнаружен ни одним исследователем, изучавшим строение фолликулов.

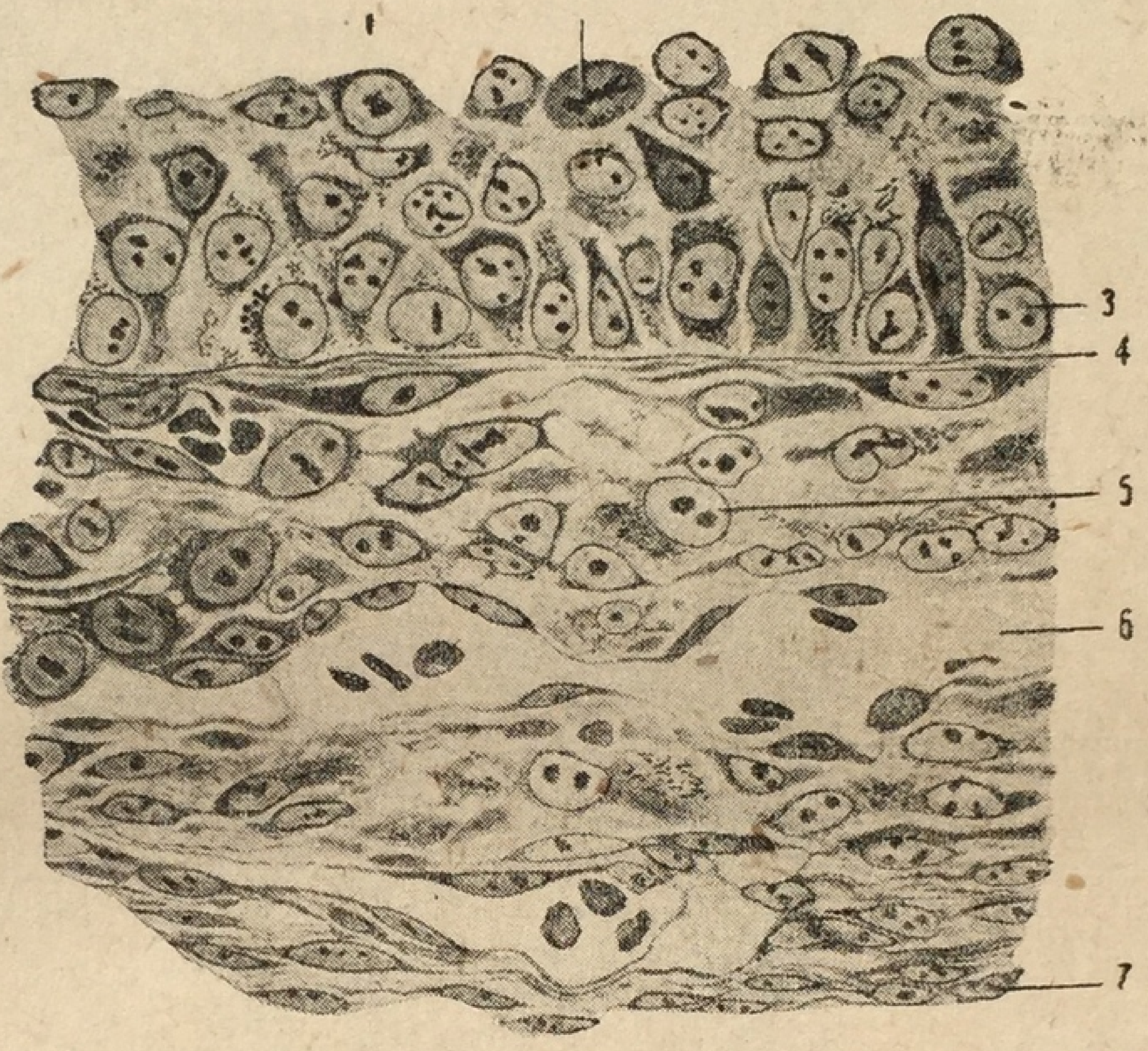


Рис. 81. Часть стенки фолликула, представленного на рис. 79 при большом увеличении.

1—клетки theca externa; *2*—митоз фолликулярной клетки; *3*—фолликулярный эпителий; *4*—базальная мембрана; *5*—клетка theca interna; *6*—кровеносный сосуд; *7*—полость фолликула. Во всех клетках видны митохондрии (из Максимова).

Согласно мнению других авторов liquor folliculi представляет секрет клеток, образующих внутреннюю оболочку theca interna, именно больших и округлых клеток, о которых мы упоминали при описании зрелого граафова пузырька. Как мы увидим дальше, в настоящее время можно считать достаточно достоверным, что именно клетки theca interna выделяют специфический инкрет, который и пропотевает в полость фолликула (Цондек). Что же касается самой жидкости, то она, как и все жидкости в организме, должна происходить или из крови или же из лимфы. Но участие в образовании liquor folliculi клеток гранулярного слоя, если даже они действительно растворяются, что вообще является сомнительным,—повидимому, не имеет существенного значения для придания фолликулярной жидкости тех свойств, которыми она обладает.

В созревшем граафовом пузырьке, благодаря усиленному накапливанию фолликулярной жидкости, естественно, должно увеличиваться давление на его стенки. И действительно, если граафов пузырек проткнуть иглой, то из него сейчас выльется вся жидкость и увлечет за собой cumulus oophorus с находящимся в нем овоцитом. У животных и у человека разрыв фолликула и выхождение зрелого яйца на поверхность происходят, вероятно, не без влияния нервных импульсов и совершаются весьма ритмично. У женщины яйцо выходит обыкновенно в середине между менструациями—чаще всего на 12—13-й день после начала менструации, в то время как у животных выхождение яйца совпадает с течкой, а у некоторых грызунов возможно только при покрытии самки самцом. Выпавшее в брюшную полость яйцо, окруженное лучистой оболочкой, попадает у млекопитающих на фимбрии воронки яйцевода, втягивается в нее и по яйцеводу попадает в матку, где или происходит его оплодотворение или же, если оплодотворения не произошло, оно рассасывается. Овуляцией и заканчивается цикл развития яйца. Однако циклические изменения в яичнике этим не заканчиваются. После выхождения яйца в строме яичника остается большая часть граафова пузырька, из которого начинает развиваться новый орган, называемый желтым телом. Вне зависимости от того, произошло ли оплодотворение или нет, желтое тело проходит определенные стадии развития. Обычно различают 4 таких стадии: 1) стадию гиперемии и размножения, 2) стадию васкуляризации и железистого метаморфоза, 3) стадию расцвета и 4) стадию обратного развития.

Стадия гиперемии характеризуется набуханием ткани вокруг оставшегося после выхождения яйца пузырька; это набухание часто сопровождается кровоизлияниями, поэтому в полости лопнувшего фолликула постоянно встречаются кровяные сгустки. В это же время стенки пузырька сокращаются; место разрыва быстро зарастает соединительной тканью, а клетки фолликулярного эпителия начинают усиленно размножаться, заполняя всю полость фолликула. Сюда же, в заполняющуюся клетками полость, проникают клетки и из theca interna и обычные соединительнотканные клетки стромы; желтое тело увеличивается, растет и начинает быстро васкуляризоваться (рис. 82).

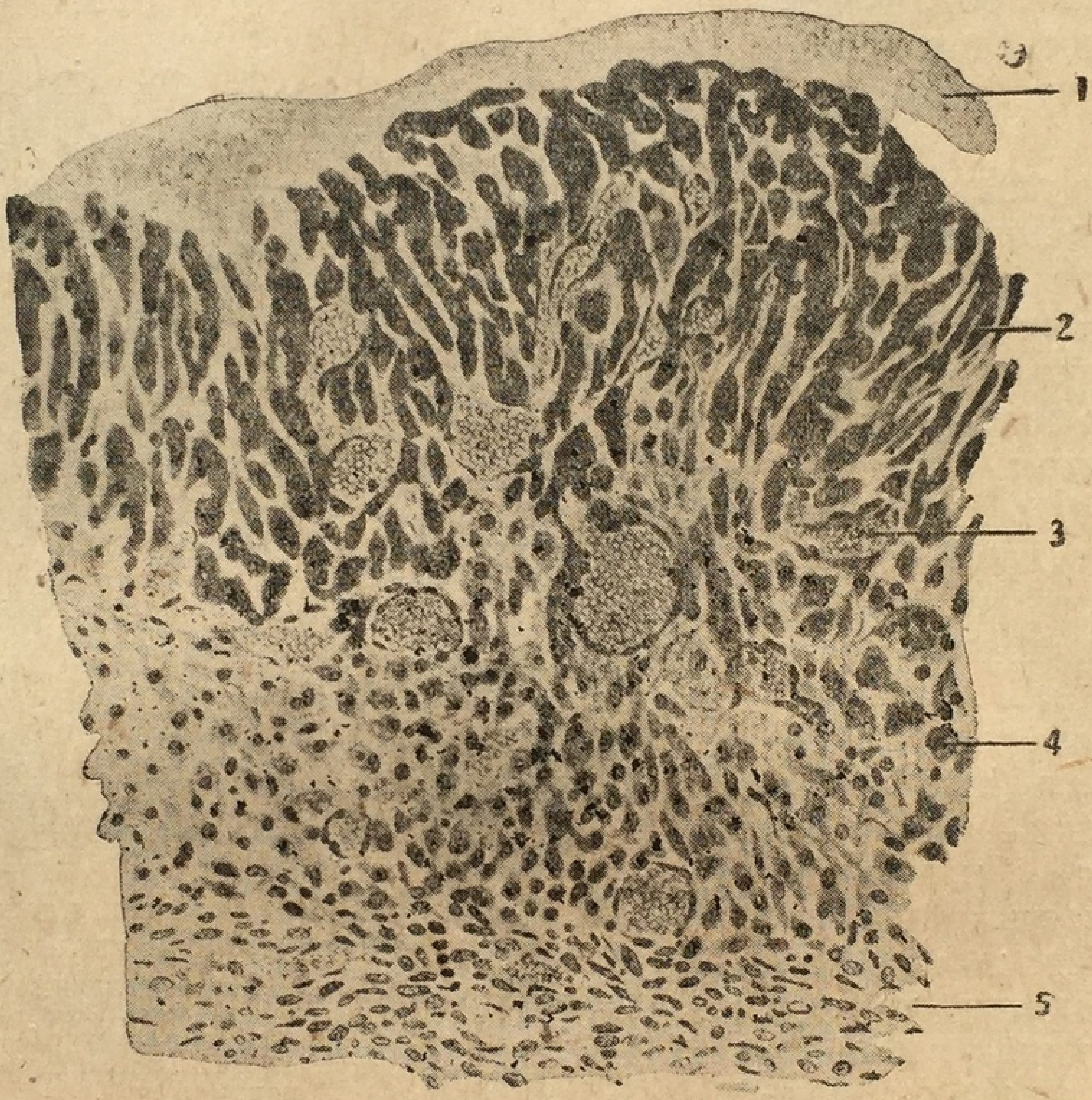


Рис. 82. Ранняя стадия образования желтого тела.

Капилляры (*3*) проникают в гранулезу, превращающуюся в лютеиновые клетки (*2*), *4*—theca interna; *5*—theca externa; *1*—фолликулярная жидкость, смешанная с кровью (по Мейеру из Максимова).

Стадия железистого метаморфоза характеризуется: 1) накапливанием в фолликулярных клетках пигментно-жирового вещества, относимого к группе липохромов,—лютеина и одновременным увеличением протоплазмы клеток; 2) весьма полной васкуляризацией разросшегося фолликулярного эпителия и 3) образованием центрального ядра, занятого обычно кровяными сгустками. Несмотря на то что клетки theca interna входят в разросшуюся ткань, они непосредственного участия в образовании желтого тела не принимают. Эти клетки быстро исчезают, сохраняясь лишь в соединительнотканных перекладинах между лютеинизированными фолликулярными клетками.

С момента полной лютеинизации начинается стадия расцвета желтого тела (рис. 83). Во вполне развитом желтом теле можно различить центральное ядро, образованное рубцовой тканью, и поверхностный лютеиновый слой, окружающий ядро. Этот слой по расположению клеток имеет радиальный характер строения вследствие разделения рядов клеток прослойками соединительной ткани. Снаружи желтое тело покрыто оболочкой, образовавшейся из соединительной ткани внешней оболочки фолликула. Так протекает развитие желтого тела вне зависимости от того, наступила ли беременность или нет. Но после расцвета судьба его различна и находится в зависимости от развития яйца. Если произошло оплодотворение и наступила беременность, желтое тело начинает усиленно расти, достигает большой величины и сохраняется в стадии расцвета в течение всего периода беременности (рис. 84). Такое желтое тело называют corpus luteum gravidationis. Если же беременность не наступила, желтое тело (corpus luteum menstruationis) разрастается, но сравнительно быстро переходит в стадию обратного развития.

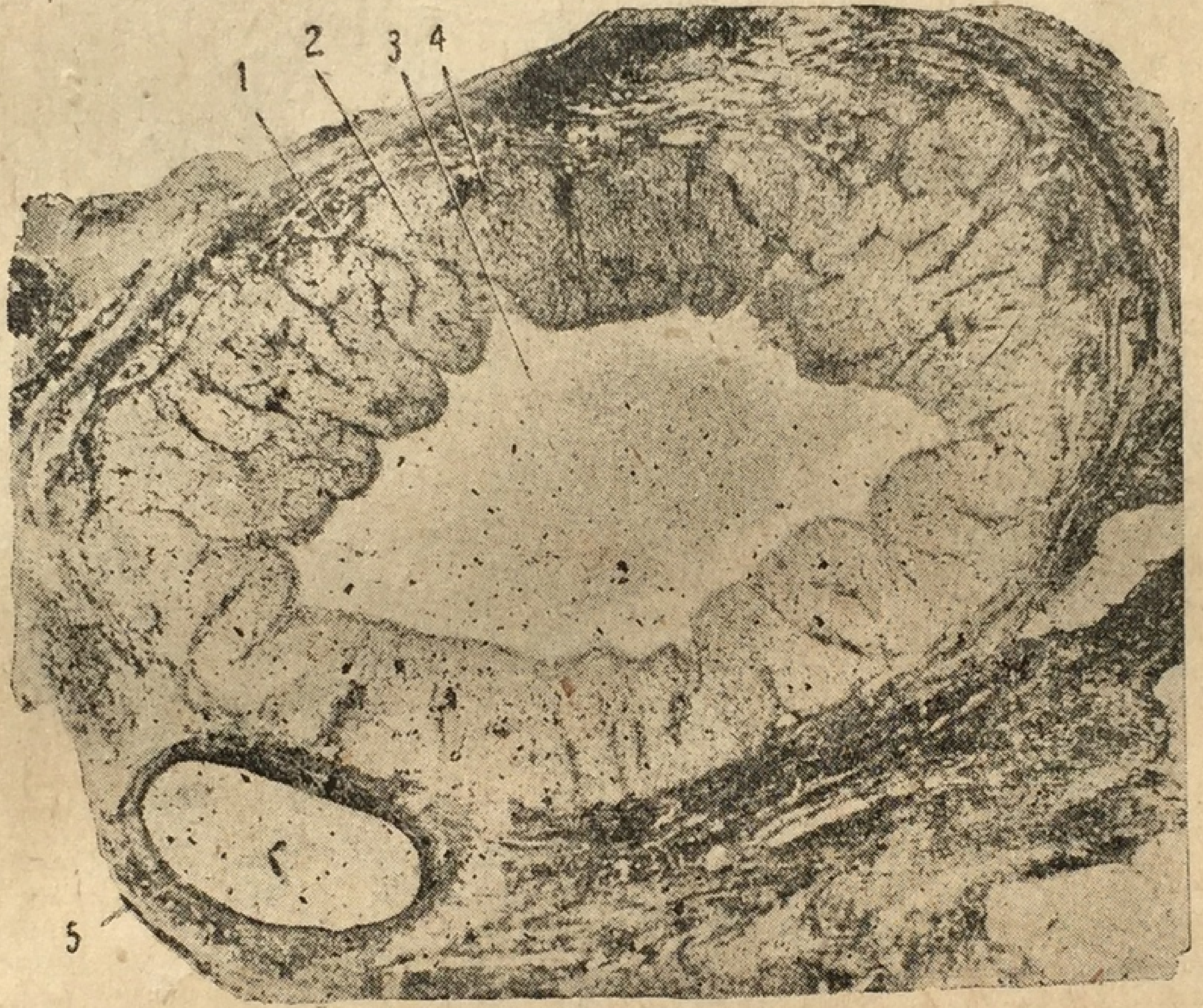


Рис. 83. Желтое тело человека в стадии расцвета.

1—волокнистая капсула с кровеносными сосудами; 2—складчатый слой настоящих лютеиновых клеток; 3—рыхлая соединительная ткань, наполняющая полость желтого тела; 4—лютеинизированная клетка theca; 5—фолликул. Микрофото (из Максимова).

В стадии обратного развития, или упадка, лютеин в протоплазме клеток превращается в жир, а сами клетки начинают быстро распадаться и атрофироваться. Одновременно дегенерирует и фолликулярная соединительная ткань, претерпевая гиалиновое перерождение. Когда перерождение почти полностью охватит все желтое тело, поверхностный гиалиновый слой в виде светлой каймы окружает центральную зону. С этого момента желтое тело называется corpus albicans. В таком виде оно сохраняется в яичнике иногда в течение нескольких лет, так как дальнейшая атрофия и рассасывание происходит очень медленно. Таков в общих чертах весьма сложный метаморфоз остатков граафова пузырька.

Описанный процесс обратного развития протекает совершенно одинаково как в случае corpus luteum gravidationis, так и corpus luteum menstruationis. Разница только в том, что при беременности стадия расцвета длится долго, в то время как вне беременности она весьма коротка.

Атрезия фолликулов. Как указывалось выше, не все примордиальные фолликулы, начавшие цикл развития, успешно заканчивают его и достигают стадии граафова пузырька; большая часть их (90%), не достигая зрелости, погибает и дегенерирует или, как говорят, подвергается атрезии. Изучение яичников показывает, что атрезии подвержены развивающиеся фолликулы самых разнообразных стадий, т. е. как начинающие развиваться, так и фолликулы, уже оформившиеся, с достаточно развитыми оболочками. Обычно атрезия начинается с гибели овоцита, который сейчас же начинает резорбироваться как окружающими его клетками, так и проникающими сюда в массе блуждающими элементами крови. Если фолликул был невелик, то атрезия проходит быстро, и от фолликула в короткое время не остается и следа. Если же атрезия наступает у фолликула с достаточно хорошо развитыми оболочками, то после резорбции овоцита, а иногда одновременно, резорбируется и фолликулярный эпителий. В таких фолликулах как правило сейчас же начинается разрастание клеток внутренней оболочки; оболочка при этом сжимает остаток полости фолликула с остатком яйца (позже всего разрушается zona pellucida) и, облекая его со всех сторон, образует концентрический слой, клетки которого напоминают клетки желтого тела, но не идентичны с ними (рис. 85). Такое образование носит название corpus atreticum и отличается от настоящих желтых тел, во-первых, тем, что в нем сохра-

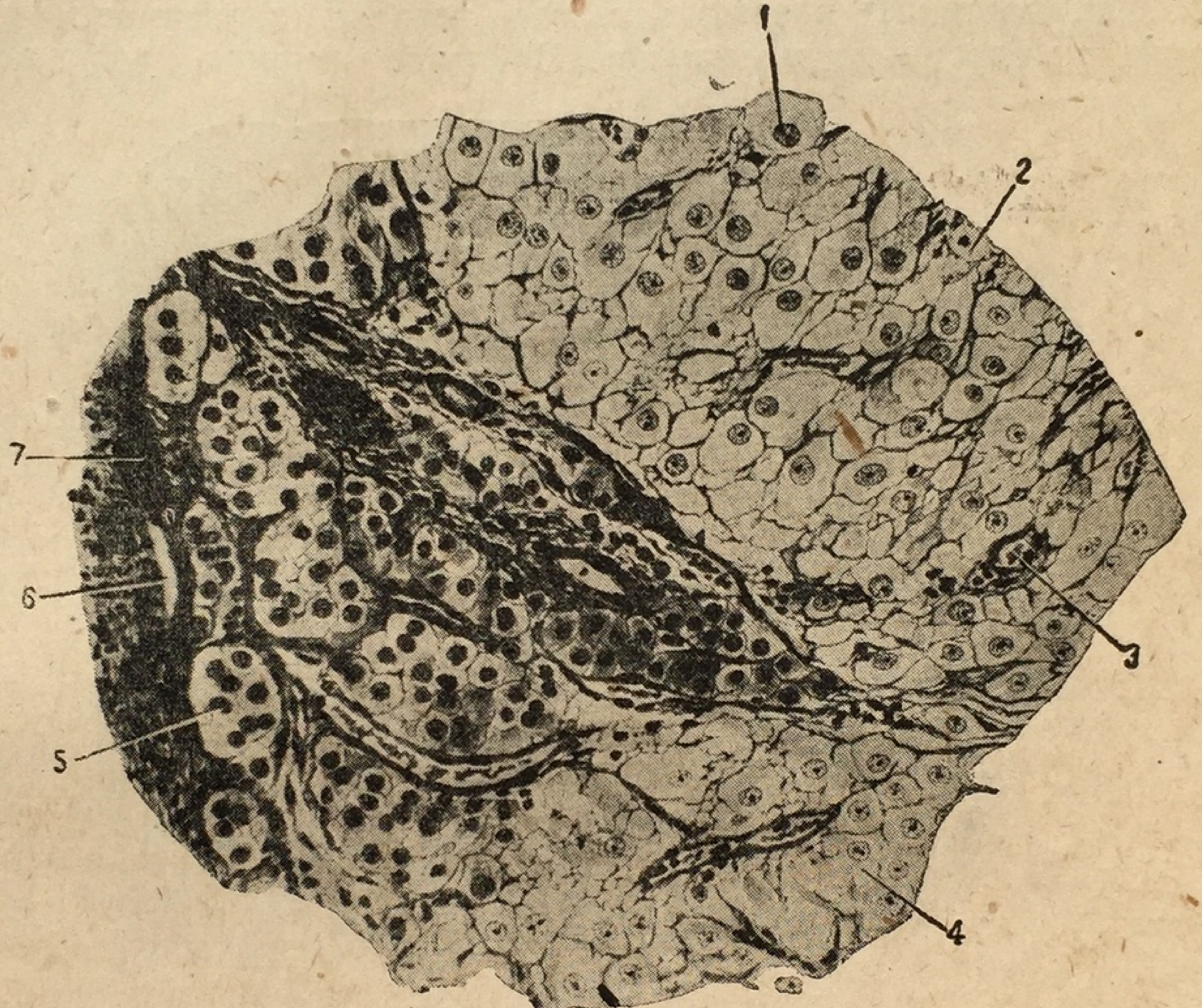


Рис. 84. Поперечный разрез периферического слоя желтого тела беременности человека.

Клинообразные массы лютеинизировавшихся клеток theca (*5*), входящие в ткань, состоящую из настоящих лютеиновых клеток (*1—4*) и рыхлой соединительной ткани; *3—6*—кровеносные сосуды; *7*—волокнистые капсулы. Препарат был окрашен для выявления кроме клеток и волокнистых структур (из Максимова).

няются остатки овоцита, а во-вторых—оно не так резко отграничено от окружающей соединительной ткани (рис. 86). Весьма характерно, что corpus atreticum нельзя с такой легкостью изолировать из ткани яичника, как это можно сделать с желтым телом во время его расцвета, когда оно

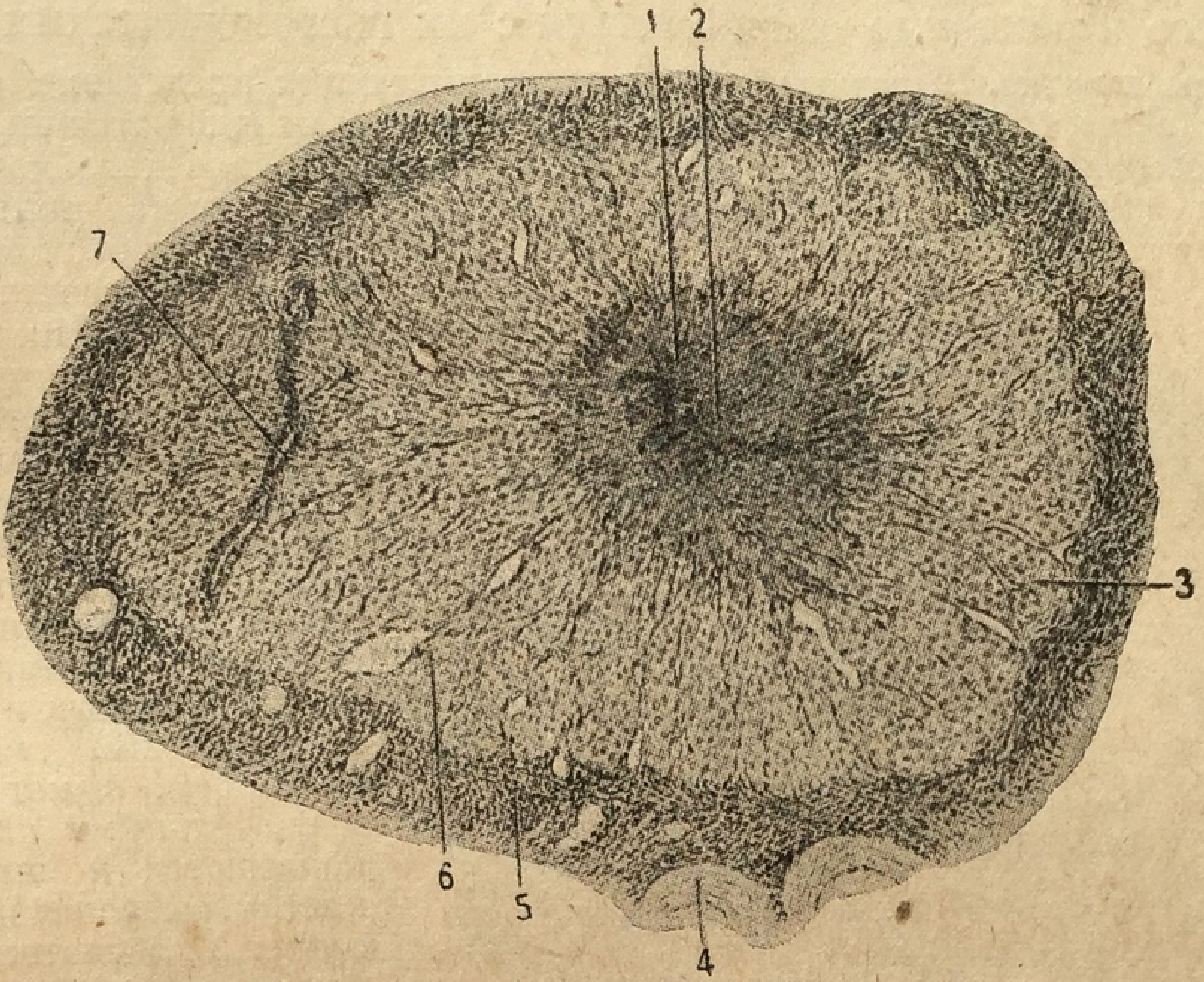


Рис. 85. Атретический фолликул (corpus atreticum) из яичника 39-летней женщины.

3—6—theca interna; *4*—артерия; *7*—маленькая артерия в theca interna; *2*—ядра соединительнотканных клеток на месте полости фолликула; *1*—остатки базальной мембраны; *5*—строма яичника (из Шафера).

легко выдавливается из стромы яичника. После своего образования атретические тела подвергаются рассасыванию.

При обратном развитии corpus luteum фиброзная ткань покрыта светлой каемкой в то время, как у остатков атретических фолликулов этой каемки никогда не бывает, и поэтому они называются corpora fibrosa atretica. Так протекают циклические процессы в яичнике, ведущие к созреванию яйца и его овуляции. Но с течением времени по мере старения животного (у человека начиная с 45—50 лет) развитие граафовых пузырьков замедляется, овуляция и резорбция половых клеток постепенно прекращается. Обычно у человека к 60 годам в яичнике совершенно прекращается всякая деятельность, так как к этому времени все половые клетки исчезают.

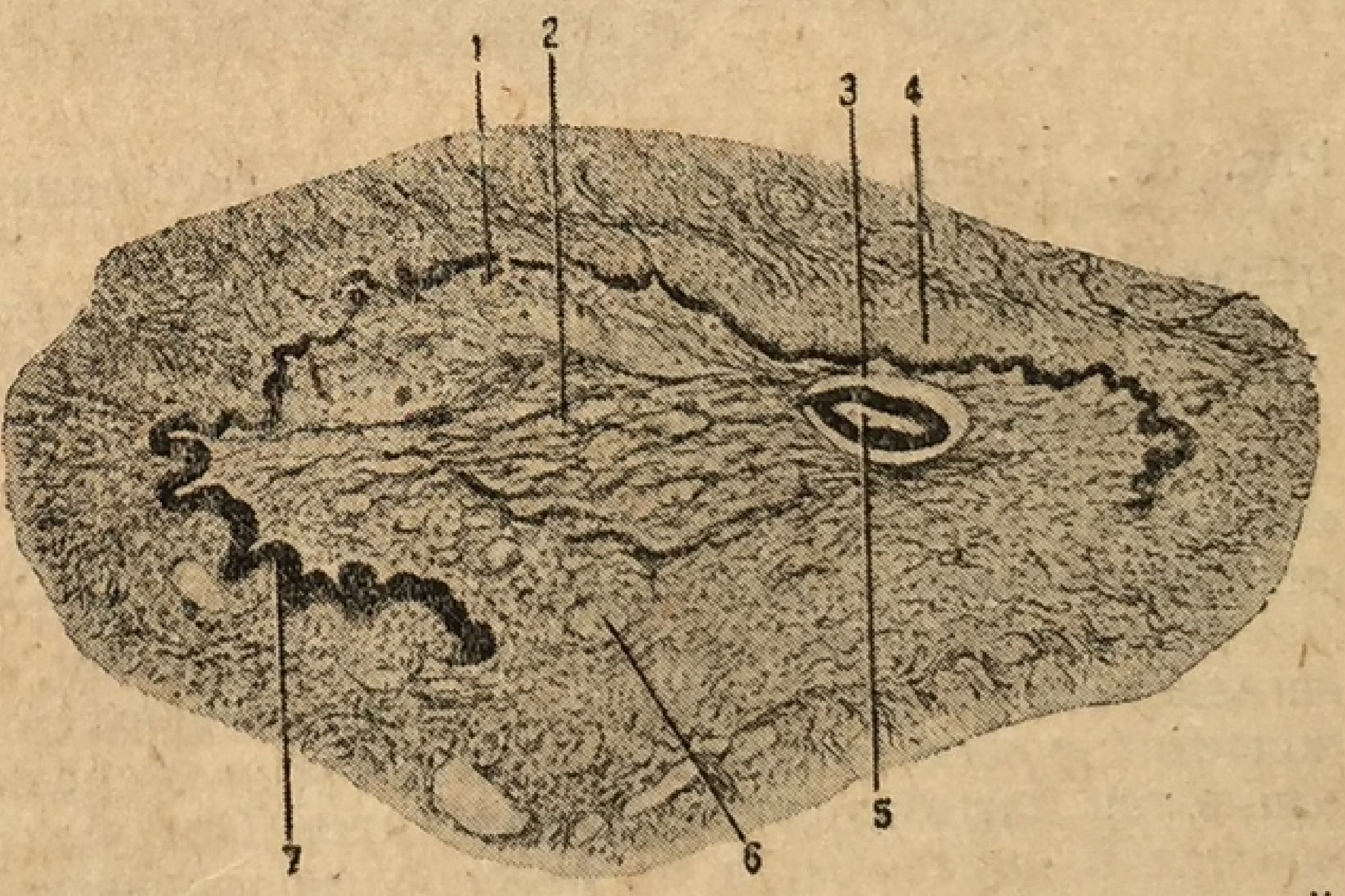


Рис. 86. Атретический фолликул с стекловидной оболочкой, частично разрушенной (7) из яичника молодой женщины.

5—остаток яйца; *2*—фибриллярная сетчатка на месте полости фолликула; *1*—рассеянные клетки гранулозы; *3*—zona pellucida; *6*—вросшая строма с сосудами; *4*—клетки theca interna (из Шафера).

Вместе с затуханием деятельности яичника прекращаются и периодические изменения, которые имеют место в различных отделах полового аппарата при нормальных циклах развития яиц. Эти изменения, выражающиеся в кровотечениях, отделении слизи и набухании матки, стенок влагалища и труб, были известны давно и в настоящее время изучены довольно тщательно. Прежде чем перейти к установлению общих закономерностей всего полового цикла, мы должны остановиться на этих изменениях, знание которых необходимо и для понимания эндокринной роли яичника. Так как изменения охватывают слизистую матки, труб и влагалища, нам прежде всего необходимо ознакомиться с их гистологическим строением.

✓ **Яйцеводы и матка.** Выводные пути у млекопитающих представлены яйцеводами (oviductus, tuba uterina sei Fallopii). Яйцеводы развиваются из так называемых мюллеровых ходов или протоков, закладывающихся в виде желобков из эпителия полости тела (рис. 87). В собственно яйцеводы превращаются только головные участки этих протоков. У эмбрионов они состоят из трубок, выстланных цилиндрическим эпителием и окруженных мезенхимными клетками. Эпителий дает начало слизистой оболочке, а мезенхима—мышечной и серозной. Слизистая оболочка яйцеводов у вполне развившихся животных покрыта однослойным (местами многоядерным у жвачных и свинок) цилиндрическим мерцательным эпителием, в котором между мерцательными клетками располагаются и эпителиальные клетки, выделяющие слизистый секрет. Складчатость слизистой наиболее хорошо развита в брюшных отделах и менее—в отделах, прилегающих к матке. Клетки слизистой укреплены на собственной пластинке (tunica propria), состоящей из ретикулярной ткани. Наличие складок слизистой обусловливает характерную структуру просвета, на поперечном разрезе имеющего вид лабиринта. Слизистая оболочка непосредственно прилегает к мышечной, подслизистая отсутствует. Мышечная оболочка образована клетками гладких мышечных волокон, располагающихся, главным образом, в циркулярном направлении. Между мышечными клетками располагаются довольно мощно развитые эластические волокна. Слизистая оболочка труб хорошо снабжена капиллярами, исходящими из сосудистой сети, заложенной в мышечном слое.

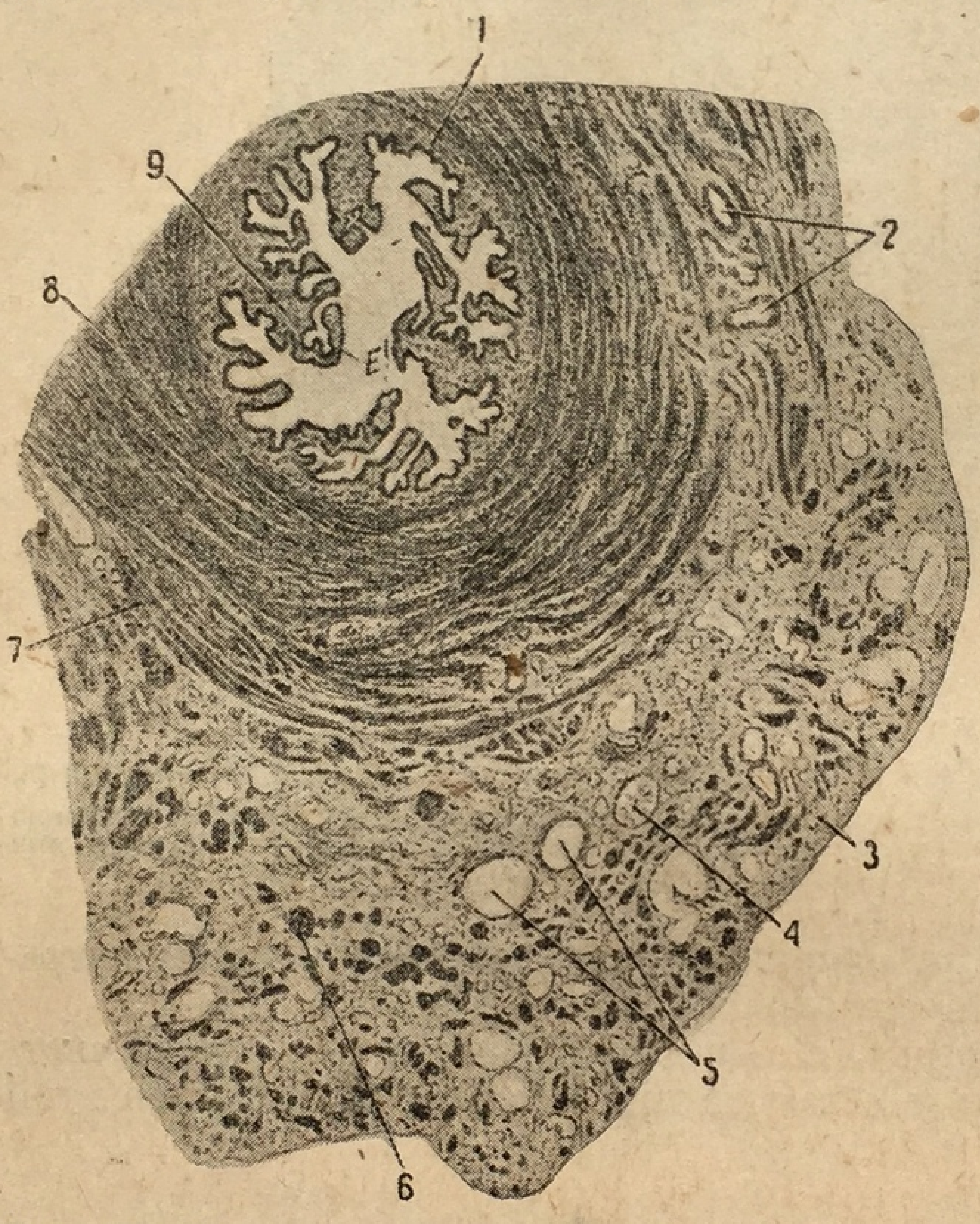


Рис. 87. Часть поперечного разреза фаллопиевой трубы 39-летней женщины.

1—lamina propria; 2—артерии; E—реснитчатый эпителий; 3—серозная оболочка; 4—нерв; 5—вены; 6—7—продольные мышцы; 8—кольцевые мышцы; 9—продольные складки слизистой в поперечном разрезе (из Шафера).

Матка построена по тому же принципу, что и яйцеводы, так как развивается из одного и того же зачатка, т. е. мюллеровых протоков. В области будущей тазовой полости происходит сближение протоков в срединной плоскости зародыша и образование так называемого полового тяжа. Отделы, не входящие в половой тяж, превращаются в яйцеводы, а из отделов мюллеровых протоков, вошедших в образование полового тяжа, развивается первоначально общий зачаток матки и влагалища, позднее разделяющийся на обособленные зачатки. У млекопитающих матка обычно двурога, каждый рог образован одним из зачатков мюллерова протока. В нормально развитой матке взрослого организма различают три слоя или оболочки, слагающих ее стенки: слизистую оболочку (эндометрий), мышечную (миометрий) и серозную (параметрий).

Слизистая оболочка состоит из призматических эпителиальных клеток, на поверхности которых в определенные периоды появляются реснички (рис. 88). Эпителий образует впячивания, иногда простые, иногда ветвящиеся, напоминающие железистые крипты и называемые маточными железами. Эти маточные железы развиваются по всей поверхности матки, исчезая только в области шейки и в местах впадения яйцеводов. В шейке матки обыкновенно развиваются железки неправильной формы, иногда дающие многочисленные выпячивания, из которых могут образовываться цисты, известные под названием ovula Nabothi. Слизистая оболочка имеет, как и в трубах, собственную пластинку (membrana propria), которая состоит из рыхлой соединительной ткани с большим количеством ретикулярных и блуждающих клеточных элементов, в которую погружены маточные железы. Кроме соединительнотканных и кровяных клеток в этой ткани часто попадаются большие клетки мезенхиматозного характера с белковыми и жировыми включениями, весьма напоминающие клетки theca interna,—они называются децидуальными клетками и, повидимому, идентичны интерстициальным клеткам яичника и миометрия. Проникновение маточных желез вглубь вплоть до мышечной оболочки имеет большое практическое значение, так как позволяет удалять больную слизистую оболочку соскабливанием почти вплоть до миометрия; при этом новая слизистая регенерирует из дна остатков крипт.

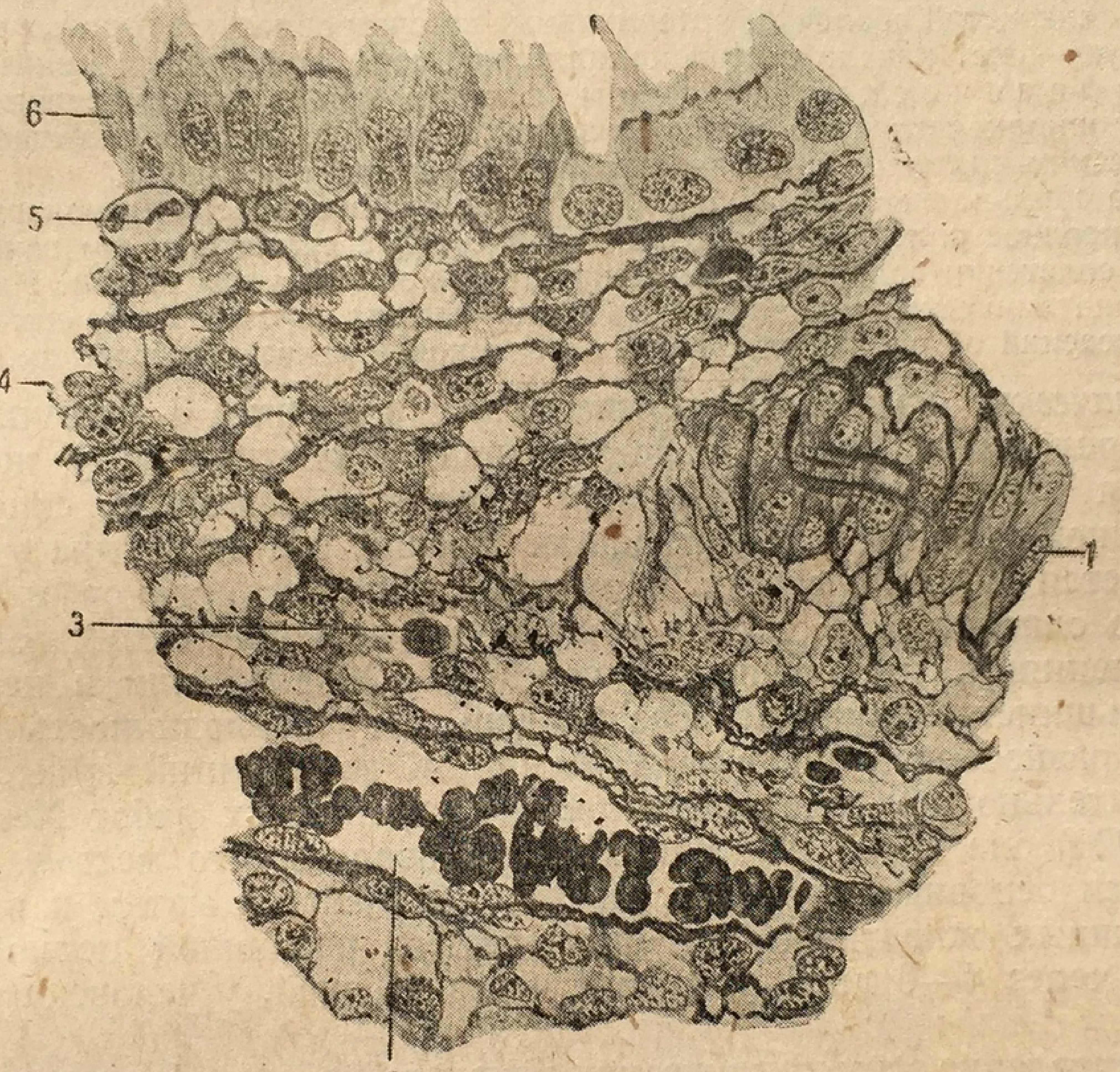


Рис 88. Слизистая оболочка матки человека на 25-м дне менструального цикла.

1—артерия; *2—5*—кровеносный сосуд; *3*—блуждающая клетка; *4*—соединительная ткань собственной пластинки (lamina propria) с импрегнированными волоконцами; *6*—железистый эпителий в состоянии секреторной активности (из Максимова).

Слизистая оболочка непосредственно переходит в мышечную оболочку, состоящую из мощно развитой гладкой мускулатуры, причем у человека можно ясно различить три слоя—два продольных и один находящийся между ними кольцевой. У грызунов, рогатого скота и собак эта оболочка построена не совсем одинаково, однако в схеме можно принять, что у большинства животных имеется внутренний довольно толстый кольцевой и менее мощный наружный продольный слой, отделенные друг от друга богатой сосудами прослойкой соединительной ткани, которую, впрочем, не всегда удается отчетливо видеть в препаратах.

Между кишечными клетками располагается соединительнотканная строма, содержащая большое количество эластических волокон. Среди соединительнотканных клеток мы находим большие клетки эпителиоидного характера, протоплазма которых наполнена белковыми и липоидными включениями, гликогеном и другими грануляциями. Когда подобных клеток много и они собраны в группы, то они напоминают интерстициальную ткань яичника и семенника и поэтому были описаны Анселем и Буоном как миометральные железы. Гладкие мышечные клетки имеют обычное строение, но величина их меняется в зависимости от физиологического состояния матки, у женщин с 50 μ в предменструальной фазе они увеличиваются до 500 μ, т. е. в 10 раз, во время беременности.

Поверх мышечной оболочки располагается слой рыхлой соединительной ткани или клетчатки, который и соединяет его с брюшным покровом или серозной оболочкой. Не во всех местах слой клетчатки одинаков. В тех местах, где клетчатка является подкладкой брюшины, слой ее тонок, и серозная оболочка брюшины срастается с мышечным слоем, образуя, таким образом, серозную оболочку матки. В тех же местах, где матка брюшиной не покрыта, соединительная ткань весьма рыхла и богата сосудами. Никаких циклических изменений как в клетчатке, так и в серозной оболочке до сих пор не обнаружено.

Матка обильно снабжается кровью, причем характерной особенностью кровоснабжения является весьма тесное соединение кровеносных сосудов и мышечной ткани. Если артериолы еще без труда удается отличить от мышечной ткани, хотя их мускульная оболочка уже сливается с окружающей мускулатурой, то капилляры, редуцируясь до лакун между волокнами на препаратах не всегда удается установить. Общий план кровоснабжения таков. Входя в матку, сосуды разветвляются в мышечной оболочке, образуя густое сплетение, от которого и отходят веточки во все три слоя. Подходя к слизистой оболочке, артериальные веточки образуют извитые ходы, а входя в слизистую—дают начало густой капиллярной сети, сплетающей крипты.

Лимфатические сосуды в матке весьма многочисленны; они образуют одну широкопетлистую сеть в слизистой оболочке, которая сообщается с другим лимфатическим сплетением, развивающимся в серозной оболочке.

Матка обильно снабжена нервами; по ее поверхности располагается хорошо развитое нервное сплетение, находящееся в связи с симпатическим ганглием. Отходящие от сплетения волоконца иннервируют всю мускулатуру матки. Надо отметить, что хотя анатомически нервная система матки изучена хорошо, мы до сих пор не имеем точных сведений об окончаниях нервных волокон в мышечных клетках.

Циклические изменения, протекающие в матке. С наступлением половой зрелости у самок млекопитающих животных и у женщин появляются[1] циклические изменения в половом аппарате, сопутствуемые повышенной нервной возбудимостью. Внешне это состояние у животных проявляется в припухлости наружных половых органов и выделении пахучего слизистого секрета, а у женщин—периодическими правильными кровотечениями, наступающими через 27—28 дней или в незначительном меньшинстве случаев через 21 день. Эту периодичность объясняли самыми разнообразными причинами вплоть до влияний луны, и только в сравнительно недавнее время после классических работ Хепе (Haepe, 1894—1900) она стала нам понятной. Оказалось, что местом, где разыгрываются основные процессы, является слизистая матки и влагалища. У различных животных они протекают с различной периодичностью (у крыс через 4—6 дней, у свиней через 16 дней, у человека через 21—28 дней).

Сопоставление этих циклических изменений в матке и влагалище с описанными выше циклическими изменениями в яичнике при созревании фолликулов показало, что все эти явления связаны друг с другом, и поэтому их можно рассматривать как отдельные фазы одного общего цикла, возникающего в половом аппарате. Совокупность этих изменений в половом аппарате в законченной форме одного периода была названа Хип половым циклом, или эструсом. Однако это название удержалось в науке только для циклов низших животных, для приматов и человека было оставлено старое название регул, или менструальных периодов.

Менструальные циклы приматов и человека изучались многими авторами (Хип, Маршаль, Шредер, Ричман и Адлер, Прат, Аллен, Корнер, Уартин, Папаниколау и др.). Ричман и Адлер разделили менструальный период на 4 стадии, или фазы: 1) предменструальная фаза, 2) менструальная, 3) постменструальная и 4) интервал. Соглашаясь в общем с Ричманом и Адлером, Шредер, однако, предложил различать фазы по гистологическим изменениям в матке и яичнике. Он различал следующие стадии: 1) стадию пролиферации (4—14 дней), 2) стадию секреции (15—27), 3) стадию десквамации (28—2 дня) и 4) стадию регенерации (3—4 дня).

---

[1] В зависимости от климата, расы, питания и других условий наступление половой зрелости происходит в различные годы—обычно от 14 до 16 лет.

Для описания гистологических изменений в матке и влагалище удобнее всего пользоваться подразделением Ричмана и Адлера, не забывая при этом, что резкого различия между отдельными фазами нет, а есть общий постепенный процесс изменений, который может быть для удобства разделен на фазы.

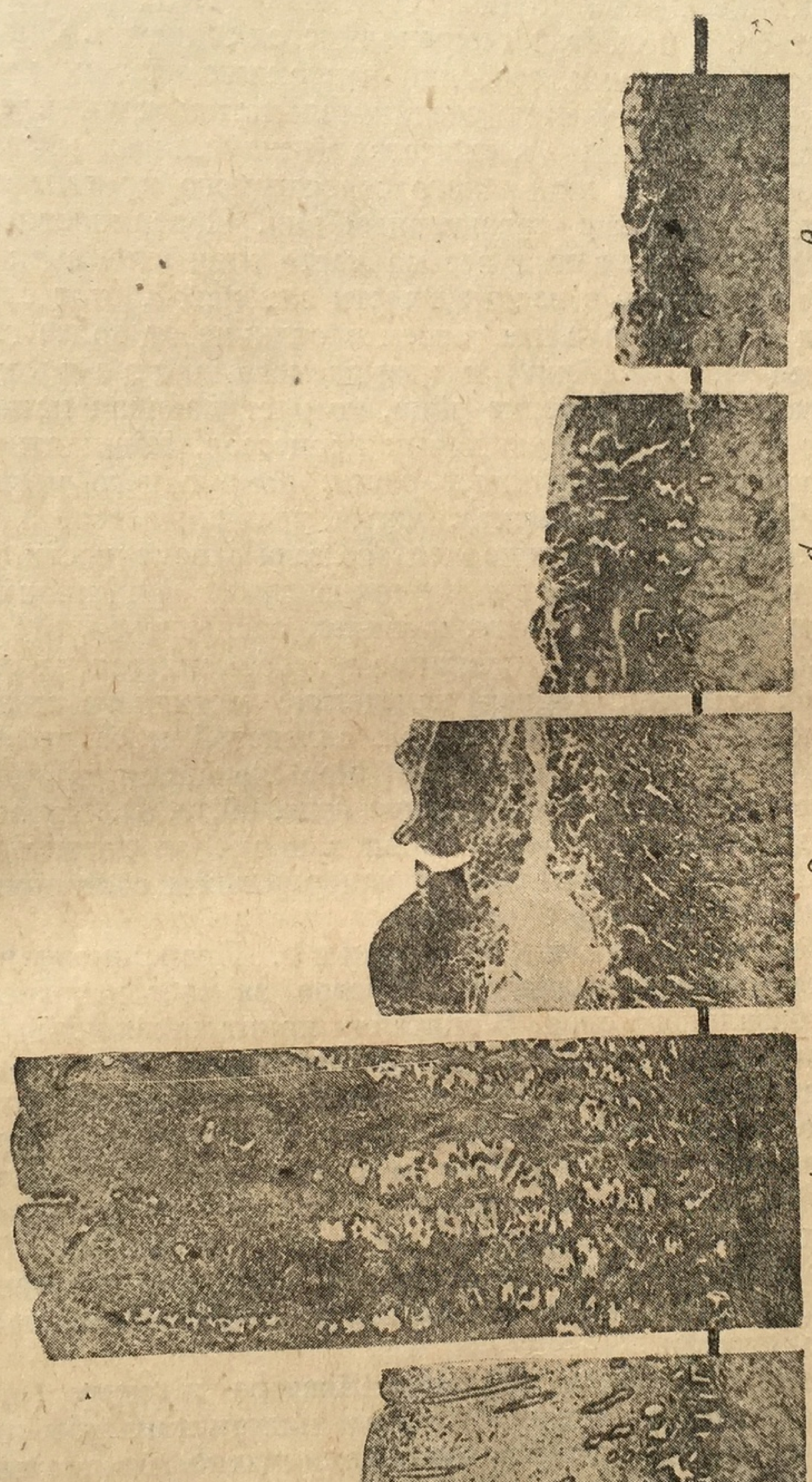


Рис. 89. Разрез через эндометрий человека на разных стадиях менструального цикла. Черным—граница эндо- и миометрия.

a—интервал от 7 до 12 дней после начала менструации; *b*—пременструальная слизистая, разросшаяся и секретирующая (13—17дни); *c*—первый день менструации; *d*—второй день менструации; *e*—четвертый день менструации (по Бартельмецу из Максимова).

а) Пременструальный период (рис. 89, *a*, *b*). Изменения разыгрываются, главным образом, в слизистой матки. Поверхностный слой ее

Для описания гистологических изменений в матке и влагалище удобнее всего пользоваться подразделением Ричмана и Адлера, не забывая при этом, что резкого различия между отдельными фазами нет, а есть общий постепенный процесс изменений, который может быть для удобства разделен на фазы.

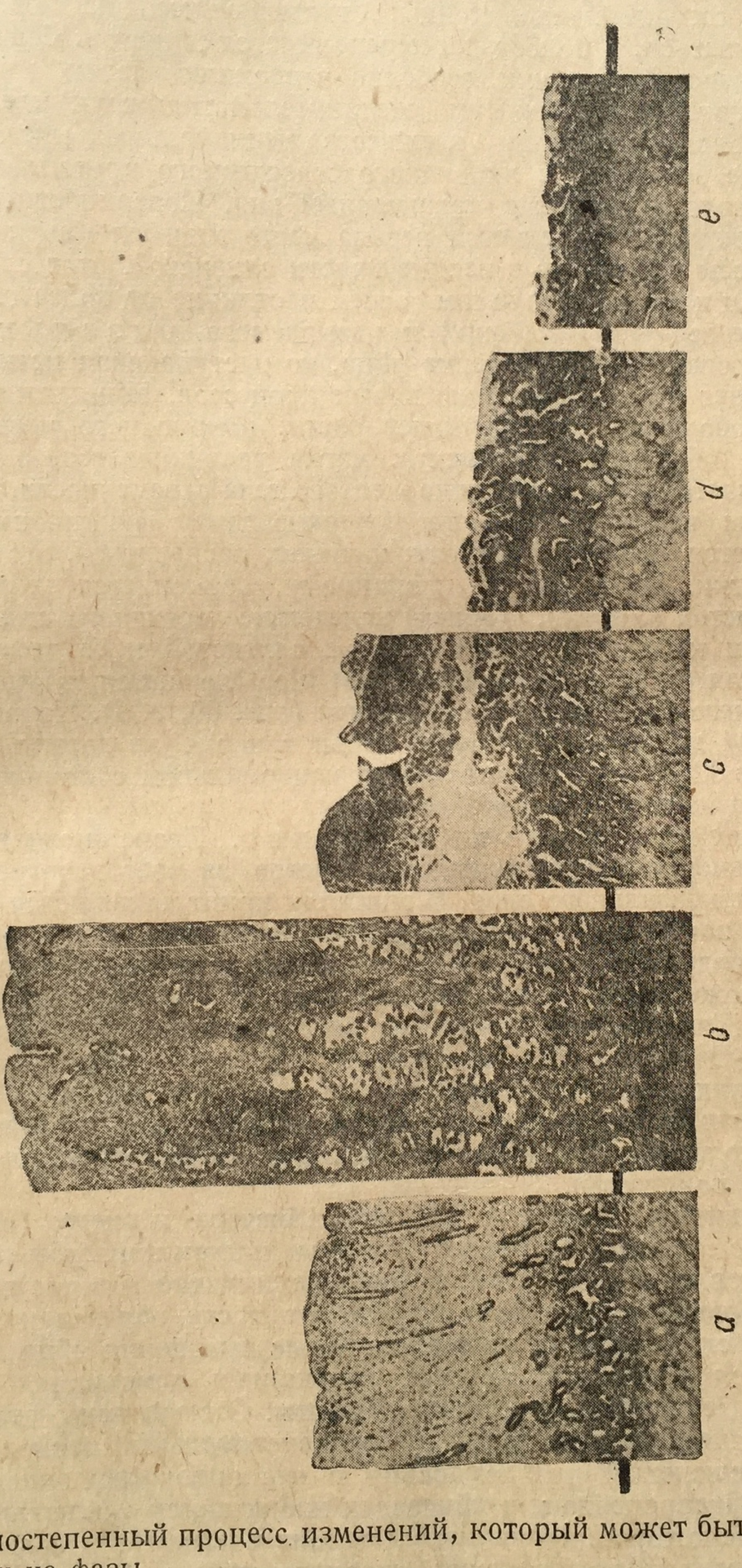


Рис. 89. Разрез через эндометрий человека на разных стадиях менструального цикла. Черным—граница эндо- и миометрия.

a—интервал от 7 до 12 дней после начала менструации; *b*—предменструальная слизистая, разросшаяся и секретирующая (13—17дни); *c*—первый день менструации; *d*—второй день менструации; *e*—четвертый день менструации (по Бартельмецу из Максимова).

а) Предменструальный период (рис. 89, *a*, *b*). Изменения разыгрываются, главным образом, в слизистой матки. Поверхностный слой ее утолщается, достигая 5—10 мм. Это утолщение происходит вследствие появляющейся отечности соединительной ткани и набухания сосудов, а также сильного разрастания эпителия крипт в их базальной части; железы расширяются, и их дистальные концы, открывающиеся на поверхности, начинают извиваться, а полость их переполняется секретом. Соединительная ткань слизистой оболочки, особенно в верхних частях, инфильтрируется лейкоцитами, различными соединительнотканными клетками, и между ними появляется большое количество децидуальных клеток, которые вследствие белкового и липоидного содержимого протоплазмы придают предменструальной матке характерный вид. Поверхностный эпителий гиперплазируется и делается весьма часто многослойным; так как все эти процессы протекают в верхней части слизистой, этот слой называют функционирующим слоем в отличие от более глубокого слоя, остающегося без изменений и называемого базальным.

Если произошло оплодотворение яйца, то наступающая истинная беременность ведет к возникновению новых процессов. Имплантированное в слизистую оболочку яйцо начинает расти, вокруг него развиваются околоплодные оболочки и плацента, матка увеличивается, а в самом яичнике начинается бурное развитие желтого тела беременности. Если же оплодотворения не произошло, то поверхностный, функционирующий слой подвергается быстрому некрозу, начинает распадаться, отслаиваясь в полость матки. Этот некроз, повидимому, объясняется ухудшением питания слизистой (Уартин, Корнер) вследствие частичного стаза крови при набухании капилляров. При некрозе слизистой и ее десквамации (часто слизистая отваливается целиком en bloc) лопаются и капилляры, в результате чего начинается кровотечение (рис. 89, *c*, *d*). Кровотечение продолжается 4 дня, причем потеря крови в норме не достигает 50 г; потеря больше 80—100 г говорит уже о ненормальном состоянии матки и обозначается как метроррагия.

б) Постменструальный период. После окончания кровотечения слизистая восстанавливается быстро за счет неподвергавшегося изменениям базального слоя. В эпителии крипт появляются митозы, и поверхность начинает покрываться новым эпителием. Этот период восстановления продолжается 4—8 дней; после весьма короткого интервала, который не может быть охарактеризован гистологически, цикл начинается снова. Так в общем протекает менструальный цикл у женщин и у приматов. Выше мы говорили, что он является только одной фазой всех циклических изменений, протекающих в половой системе. Если мы теперь сопоставим изменения, описанные нами в яичнике, с изменениями в матке, то биологическое значение, а также их последовательность станут нам более понятными.

Для наглядности приводим таблицу Шредера и схему (рис. 90), изображающую соотношение между маточным циклом и циклом яичника.

При сопоставлении изменений в яичнике и матке мы прежде всего видим, что, во-первых, овуляция происходит после образования функционирующего слоя матки и, во-вторых, после выпадения яйца в слизистой начинается усиленный процесс секреции и появляются клетки, напоминающие децидуальные клетки плаценты. Отсюда ясно, что биологическое значение изменений в матке в предменструальный период состоит в подготовке слизистой для внедрения в нее оплодотворенного яйца. Отметим, что одновременно и в яйцеводах наблюдается усиленная секреция, назначение которой, повидимому, состоит в том, чтобы создать надлежащую среду для прохождения сперматозоида в матку. Процессы секреции, возбуждающиеся при наличии яйца, легко объяснимы. Неоплодотворенное яйцо оказывает своим присутствием влияние на слизистую,

Дни, считая от начала регул	Стадия цикла	Состояние яйца	Состояние фолликулов	Слизистая матки
7—12 дней	Пролиферация	Рост яйца	Рост фолликула	Пролиферация слизистой. Образование функционирующего слоя
11—12 дней		Овуляция		
12—17 дней	Секреция	Созревание яйца. Яйцо живо и готово к оплодотворению	Образование желтого тела и его васкуляризация	Явление усиленной секреции в функционирующем слое (гликоген, жир)
18—27 дней	Десквамация	Смерть неоплодотворенного яйца	Кровоизлияния в желтом теле	Обратное развитие и отслаивание функционирующего слоя, кровоизлияния
1—7 дней	Регенерация	Прекращение тормозящего действия яйца. Рост нового яйца	Обратное развитие желтого тела. Рост нового фолликула	Десквамация, кровотечения и затем восстановление слизистой

начинающую цикл превращений, характерных для первых стадий беременности. Но настоящей беременности, т. е. развития оплодотворенного, внедрившегося в оболочку матки яйца, нет, и поэтому начавшиеся изменения в слизистой быстро прекращаются.

Все это вместе взятое заставило некоторых ученых считать—не без основания—период до гибели неоплодотворенного яйца ложной беременностью, а дальнейшее кровоизлияние—явлением, напоминающим аборт неоплодотворенного яйца (Роберт Мейер).

При сопоставлении нетрудно убедиться в том, что между циклом развития ложного желтого тела и изменениями слизистой матки имеется точное соответствие. Развитие желтого тела совпадает с прекращением секреторной деятельности функционирующего слоя, его начавшееся увядание—с десквамацией и кровоизлияниями, а момент атрофии—с менструальным кровотечением. Этот параллелизм весьма примечателен. В случаях ложной беременности у животных также наблюдается строгое соответствие между обратным развитием желтого тела и окончанием мнимой беременности. Это явление еще раз говорит о том, что мы можем вполне законно предменструальный период рассматривать как наступающую у приматов ложную беременность.

Описанный половой цикл называется удлиненным, или месячным, так как повторяется с правильной периодичностью через 25, 27 или 28 дней. Встречаются, однако, женщины, у которых менструации возвращаются каждые 21 день. Статистические данные (Клейн, Аррениус, Шредер [1]) показывают, что этот короткий менструальный цикл наблюдается не больше, чем в 3,5—10% всех обследованных женщин. Такую же вариабильность в продолжительности циклов мы встречаем и у приматов. Так, в среднем продолжительность цикла у макак составляет 27 дней; встречаются экземпляры с продолжительностью цикла от 21 до 31 дня (Корнер) или даже 39 дней (Аллен). При более подробном обследовании коротких циклов оказалось, что сокращаются не все фазы, а только менструальная и постменструальная. Это было установлено наблюдением над овуляцией, которая как при длинном, так и при коротком цикле происходит в большинстве случаев между 12-м и 14-м днем от начала менструаций; следовательно, стадия пролиферации и время, необходимое для периода ложной беременности, не сокращаются, но созревание фолликула, обратное развитие желтого тела и регенерация слизистой матки протекают вдвое быстрее.

---

[1] Клейн имел в своем распоряжении 4500 историй менструаций.

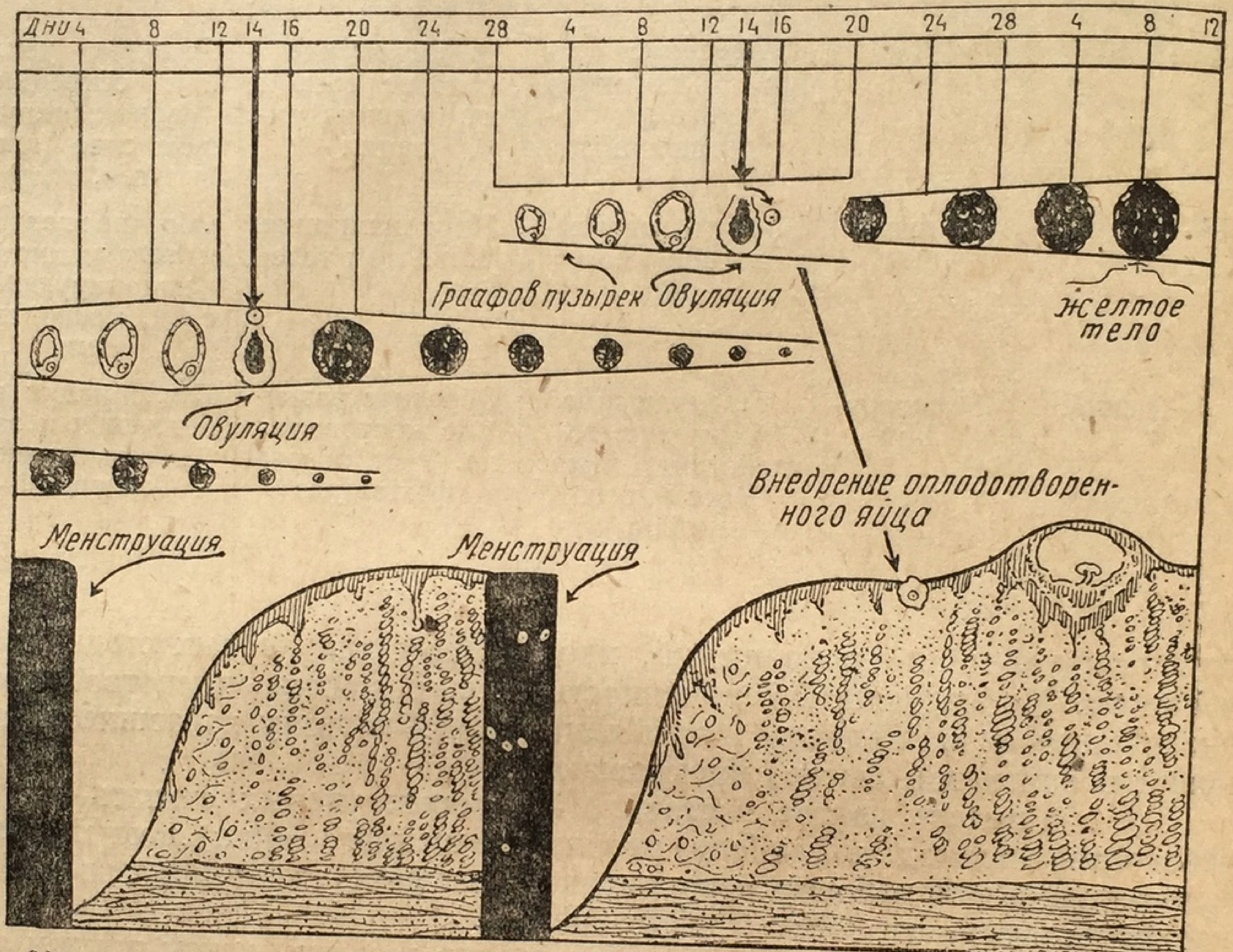


Рис. 90. Схематический рисунок, представляющий соответствие между циклами развития фолликулов и желтых тел и циклами слизистой матки при менструальном цикле (левая сторона) и при беременности (правая сторона). При менструальном цикле желтое тело испытывает обратное развитие, и поэтому дальнейшего развития слизистой и образования децидуальной оболочки не происходит (по Парвей).

Таковы в общих чертах наши сведения о циклах у приматов и человека. Когда они были изучены и было установлено полное соответствие между отдельными системами, а также ведущая роль яичника в этой совокупности изменений, возник весьма существенный для эндокринолога вопрос. Каким образом можно практически воспользоваться этим соответствием, чтобы определить состояние яичника в эксперименте, не прибегая к вскрытию животного и подробному гистологическому анализу яичника и матки? Эта ответственная задача была разрешена введением техники влагалищных мазков, что способствовало дальнейшему развитию наших знаний по эндокринологии половой системы.

При изучении слизистой влагалища было найдено, что и она подвергается характерным циклическим изменениям, выражающимся в пролиферации эпителия, его отторжении в полость влагалища и, наконец, инфильтрации лейкоцитами. Следовательно, изучая влагалищную слизь, можно точно определить состояние слизистой влагалища, а сопоставив эти изменения с известными нам изменениями в слизистой матки и яичнике и установив совпадение периодов, можно уже по одним только влагалищным мазкам определять состояние яичника. С помощью этой простой методики была изучена влагалищная слизь у очень многих животных, а также и у человека. Как было указано выше, влагалищная слизь происходит от эпителия слизистой. У большинства животных и у человека гистологическое строение стенок влагалища в общем одинаково. В периоде покоя в слизистой влагалища различают два слоя—базальный, или зачатковый (камбиальный), и поверхностный. Клетки поверхностного слоя происходят от клеток зачаткового и постепенно превращаются в секреторные клетки, выделяющие слизистые вещества. При начавшемся повышении половой активности базальный слой начинает усиленно пролиферировать и дает начало третьей зоне—внешнему базальному слою, или слою прокладочному, располагающемуся между базальным и поверхностным слоем. Клетки этого прокладочного слоя превосходят по величине другие клетки, имеют округлое ядро и соединяются друг с другом и с клетками базального слоя отчетливо развитыми мостиками. Эти три слоя всегда могут быть обнаружены у животных в стадии проэструса (рис. 91). Во время течки внешние части прокладочного слоя подвергаются процессу ороговения, причем у различных животных степень ороговения неодинакова. Наиболее отчетливо ороговение выражено у грызунов, у которых поэтому можно отличить четвертую зону—промежуточный и ороговевший слой, располагающийся между внешним базальным и поверхностными слоями. Ороговевшие клетки этого слоя происходят только от клеток третьей зоны, в то время как клетки поверхностного и третьего слоя возникают непосредственно из клеток базальных. Клетки второго, третьего и четвертого слоя настолько диференцированы, что уже неспособны к каким-либо превращениям; поэтому старый взгляд о возможности метаплазии одного вида клеток слизистой влагалища в другой приходится оставить, и на процесс ороговения смотреть как на проявление дегенеративных изменений в протоплазме клетки. К концу полового цикла во всех слоях клеток, кроме базального, начинаются процессы деструкции; в результате этих процессов происходит отпадение слоев, во время которого базальные клетки дают начало новым клеткам поверхностного слоя[1].

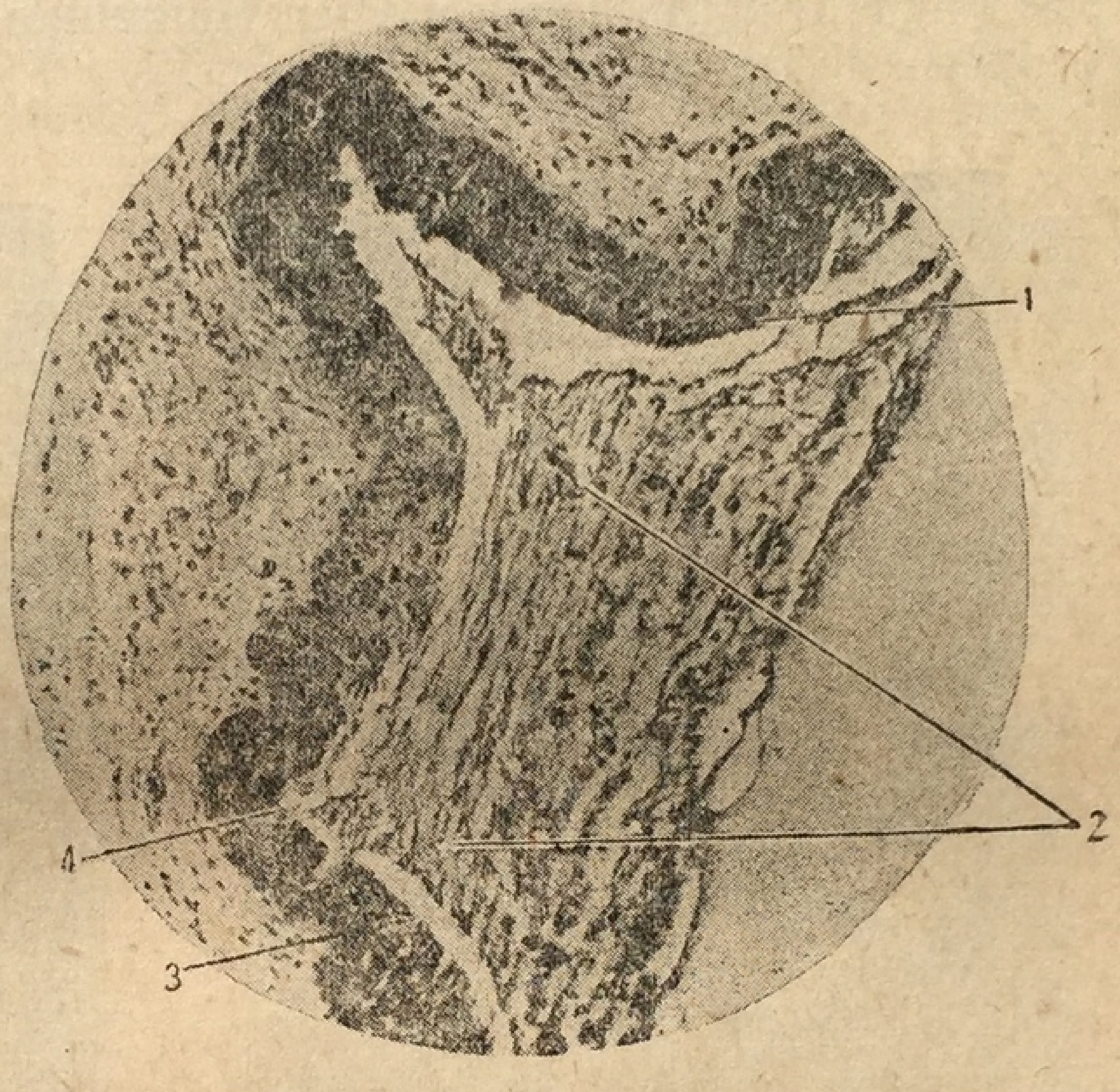


Рис. 91. Стенка влагалища мыши в стадии диэструса.

1—3—слой слизистых клеток; *2*—влагалищная слизь; *4*—базальный слой; (фото из Цондека).

У человека цикл влагалищных изменений в слизистой был изучен сравнительно недавно (Штиве, 1925; Диеркс, Пучиоли, Нюренберг, Смис и др.). Как оказалось, слизистая влагалища у человека состоит из трех слоев: 1) базального, 2) рогового и 3) функционального. Во время менструации два поверхностных слоя (роговой и функциональный) отторгаются, после чего начинается пролиферационный процесс в базальном слое; он делается более мощным. Наконец, диференцируются остальные два слоя, причем функциональный слой, состоящий первоначально из двух-трех рядов клеток, в пременструальном периоде утолщается до 30—34 слоев, достигая 155 μ высоты. В общем этот процесс влагалищных изменений весьма напоминает изменения слизистой матки; поэтому мы не будем описывать его более подробно, тем более что общий характер изменений и появление трех слоев не вызывают никакой полемики.

---

[1] Интересно отметить, что у морской свинки отпадают полностью три слоя.

После изучения цикла слизистой влагалища стало совершенно ясно, что он может быть установлен исследованием влагалищной слизи. Наиболее точно этот цикл был изучен Папаниколау. Он дает следующие характеристики фаз цикла:

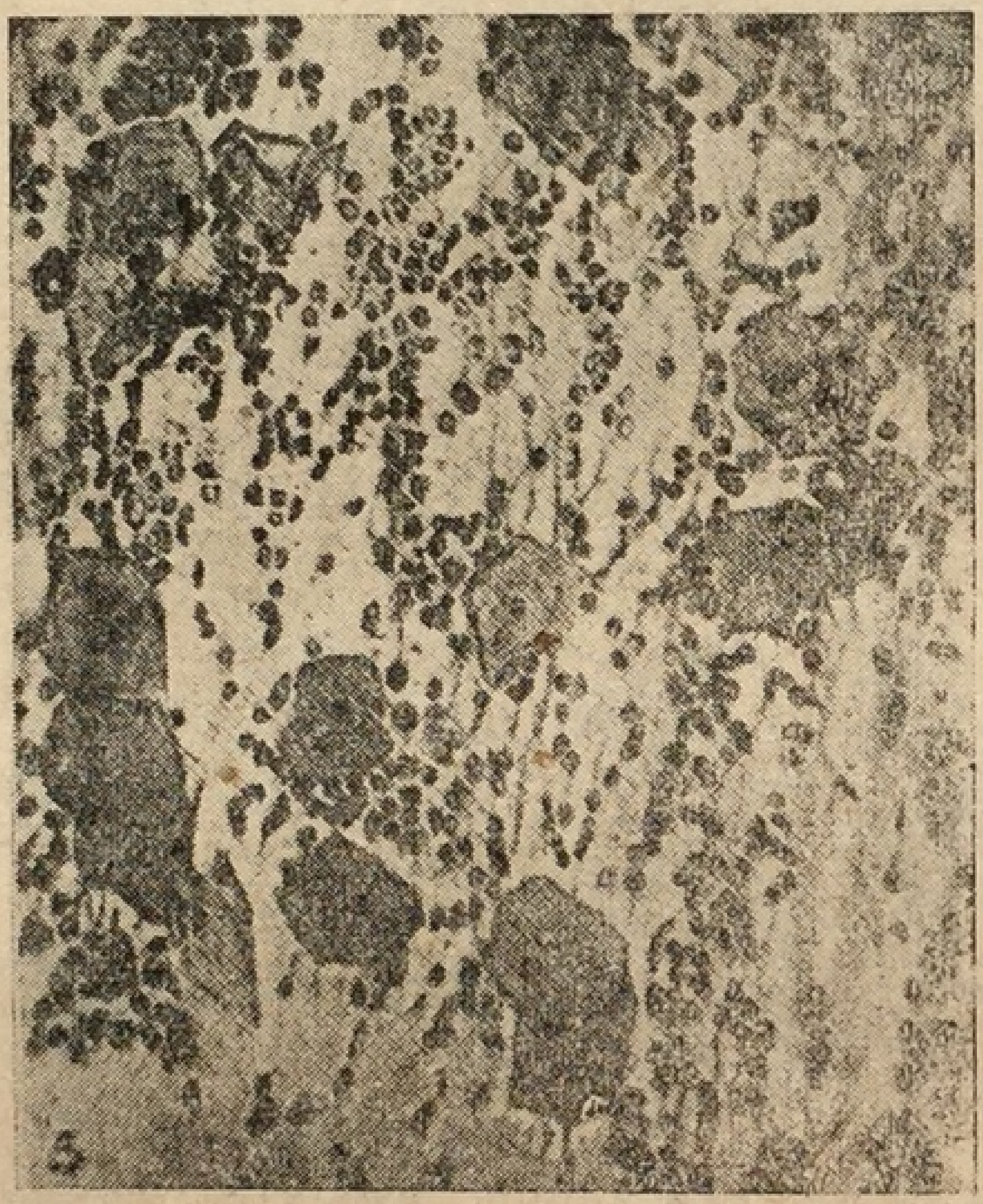


Рис. 92. Влагалищный мазок на третий день менструации.

Эритроциты—темные округлые тельца. Клеток эпителия немного.

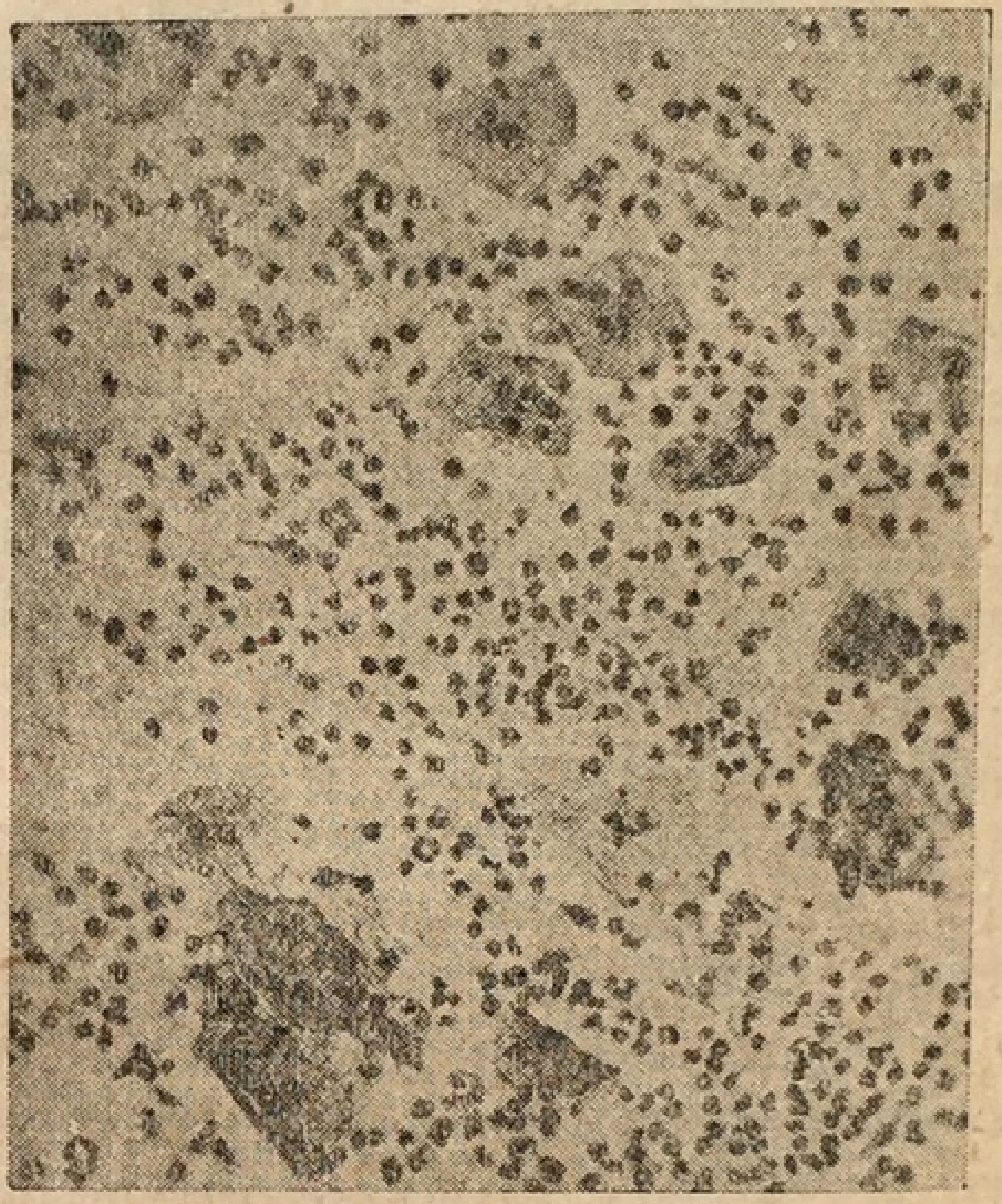


Рис. 93. 6-й день после начала менструаци

В мазке типичный лейкоцитарный эксудат. Эпителиальных клеток мало, и зачастую их тела наводнены лейкоцитами.

1. **Менструальная фаза** (1—7-й дни) выражается симптомами прилива крови и кровотечения. Мазки характеризуются присутствием: эритроцитов, увеличивающихся в числе к 3-му дню и затем убывающих; полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов; эпителиальных клеток поверхностного слоя в незначительном числе. К концу менструального кровотечения резко возрастает количество лейкоцитов (рис. 92,93).

2. **Фаза зрелого фолликула**, или копулятивная (8—12-й дни), во время которой протекают предовуляционные явления дозревания фолликула. В этой фазе происходит овуляция, которая в норме в типичных случаях падает на 12—13-й день и характеризуется разрывом фолликула.

В вагинальной слизи отмечается более или менее ясно выраженная лейкопения. Эпителиальные клетки промежуточного или поверхностного слоя с первыми намеками на ороговение. Ороговевающие клетки имеют хорошо выраженное ядро. Безъядерные остатки эпителиальных клеток, окрашивающиеся эозином, значительно уменьшены. Количество слизистого секрета увеличено (рис. 94, 95).

Во время овуляции число лейкоцитов сразу и резко возрастает, что весьма хорошо заметно после предшествующей лейкопении. Эпителиальные клетки того же характера, но, перемешиваясь с лейкоцитами, образуют типичные агрегаты. Количество эритроцитов увеличено.

3. Пролиферативная фаза (13—17-й дни) характеризуется усиленной пролиферацией слизистой, протекающей весьма однородно у всех исследованных субъектов. Во влагалищных мазках обнаруживаются ороговевшие клетки-чешуйки; количество лейкоцитов весьма незначительно, или же они полностью отсутствуют. Однако, если ороговение выражено не сильно, то количество лейкоцитов может быть значительным (рис. 96).

4. Пременструальная фаза (от 18-го дня до начала следующих менструаций) характеризуется усиленным функционированием слизистой и ее разрастанием. Во влагалищной слизи этого периода появляется много различных клеток: 1) значительное количество клеток поверхностного слоя, иногда с большими ядрами; 2) незначительное количество ороговевших клеток, содержащих ядра, к концу этой фазы ядерные клетки исчезают и заменяются безъядерными эозинофильными клетками); 3) клетки внешнего базального слоя в незначительном количестве; 4) моноциты в незначительном количестве; 5) большое количество слизи и 6) эритроциты, увеличивающиеся непосредственно перед наступлением менструаций (рис. 97).

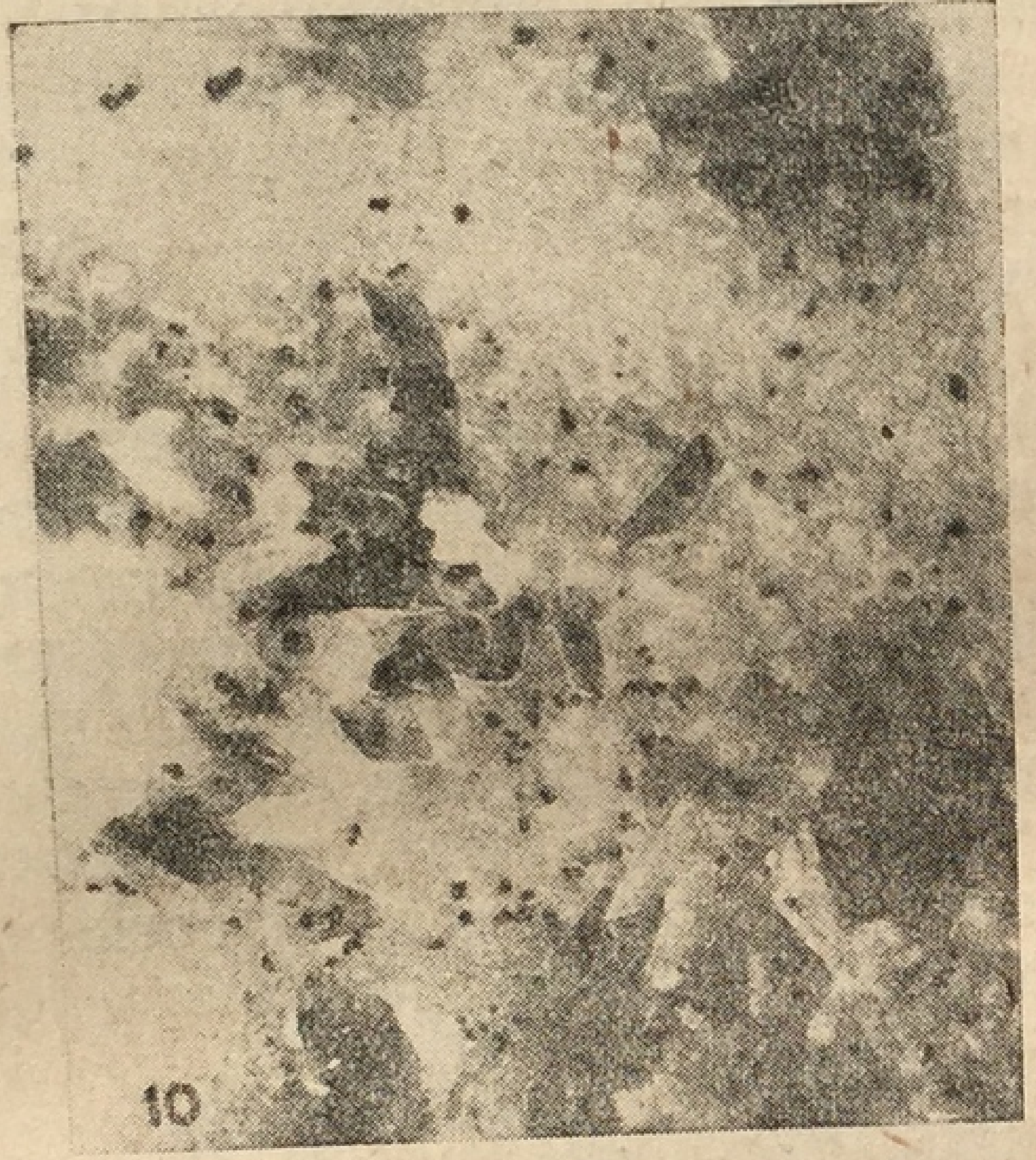


Рис. 94. 9-й день после менструации.

Заметное уменьшение лейкоцитов.

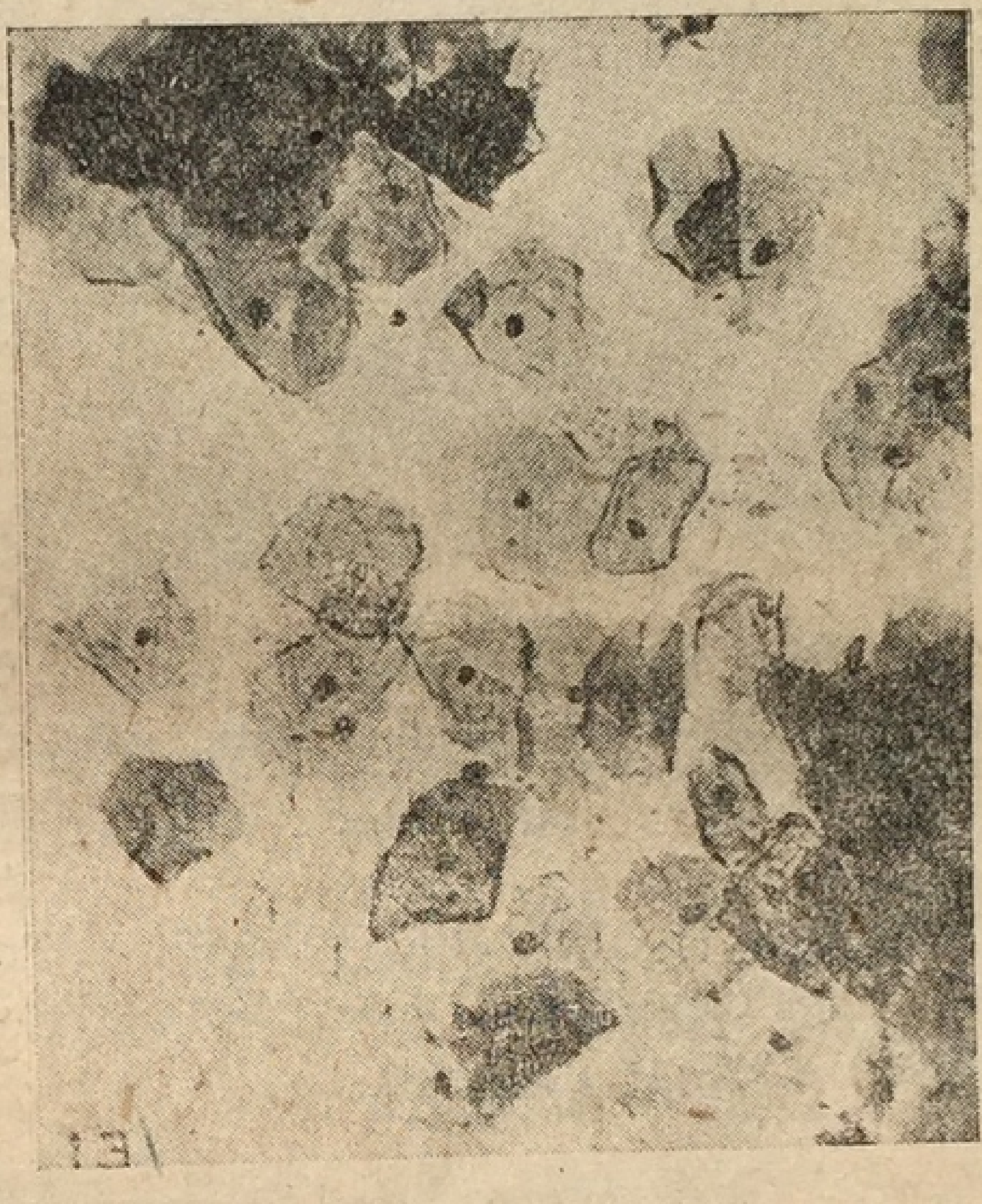


Рис. 95. 12-й день.

Типичная лейкопения. В мазке одни эпителиальные неороговевшие клетки.

Каждый период резко отличается от другого. Надо, однако, иметь в виду, что процессы изменений развертываются медленно, постепенно переходя от одного к другому. Поэтому, изучая мазки, т. е. фактически одномоментную картину всего развертывающегося процесса, мы можем всегда столкнуться как с вариабильностью клеток в мазках, так и с появлением клеток, не указанных в характеристиках стадий. Поэтому, если мы хотим по мазкам влагалищной слизи установить точно фазу цикла, необходимо исследование проводить в течение нескольких дней подряд, чтобы окончательное суждение сделать путем сравнения последовательных изученных моментов.

Этим мы и ограничимся в описании циклов у человека и перейдем к явлениям течки у животных.

Явления течки за последнее время изучены весьма тщательно (Лон и Ивенс, Стокард, Аллен, Папаниколау, Фосс, Паркес и др.) главным образом у домашних животных и мелких лабораторных грызунов, характеризующихся тем, что у них мы находим несколько половых циклов в течение одного года, в то время как у животных, живущих на воле, в большинстве случаев наблюдается только один цикл в течение года. Животные с одним циклом называются моноэстральными или моноцикличными, животные же с несколькими циклами — полиэстральными или полицикличными. Как у тех, так и у других циклы могут быть расчленены на фазы, причем продолжительность фаз и интервалов у полиэстральных животных для различных видов не одинакова; так, например, продолжительность цикла у коров 21 день, у кошек 14 дней, у морской свинки 18 дней, у крыс $4^{1}/_{2}$ дня, у мышей от 4 до 10 дней. При изучении циклов различных животных в «чистом виде» надо брать самок, отсаженных от самцов, или же еще лучше молодых нерожавших (девственных) самок, так как после покрытия (крыса, кошка, кролик, хорек) циклы значительно меняются, если даже беременность не наступила. Это особенно характерно для животных, у которых фолликул лопается, повидимому, только в момент самого покрытия самки самцом.

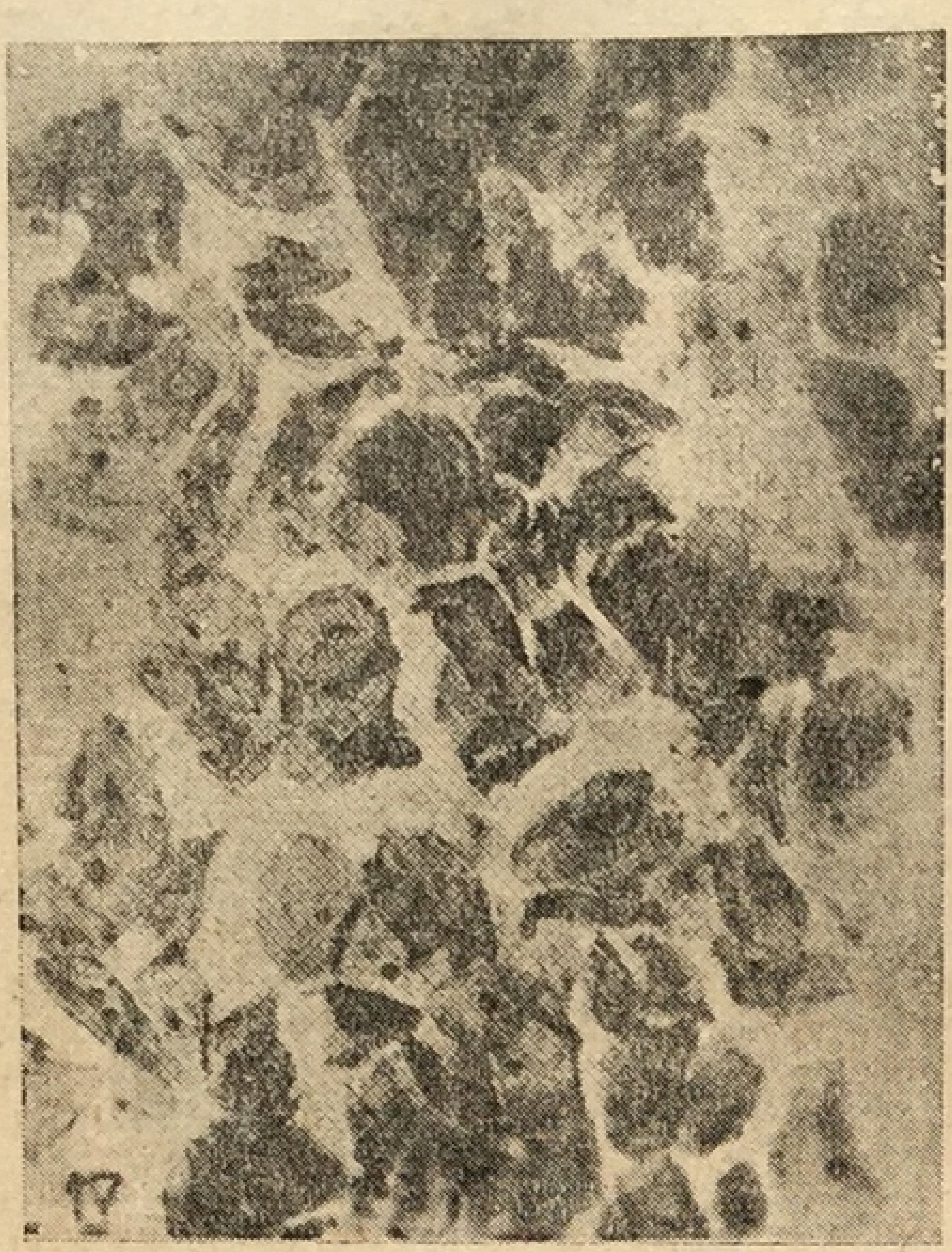


Рис. 96. 15-й день.

Мазок после овуляции. Лейкопения, но эпителиальные клетки сменяются ороговевшими чешуйками.

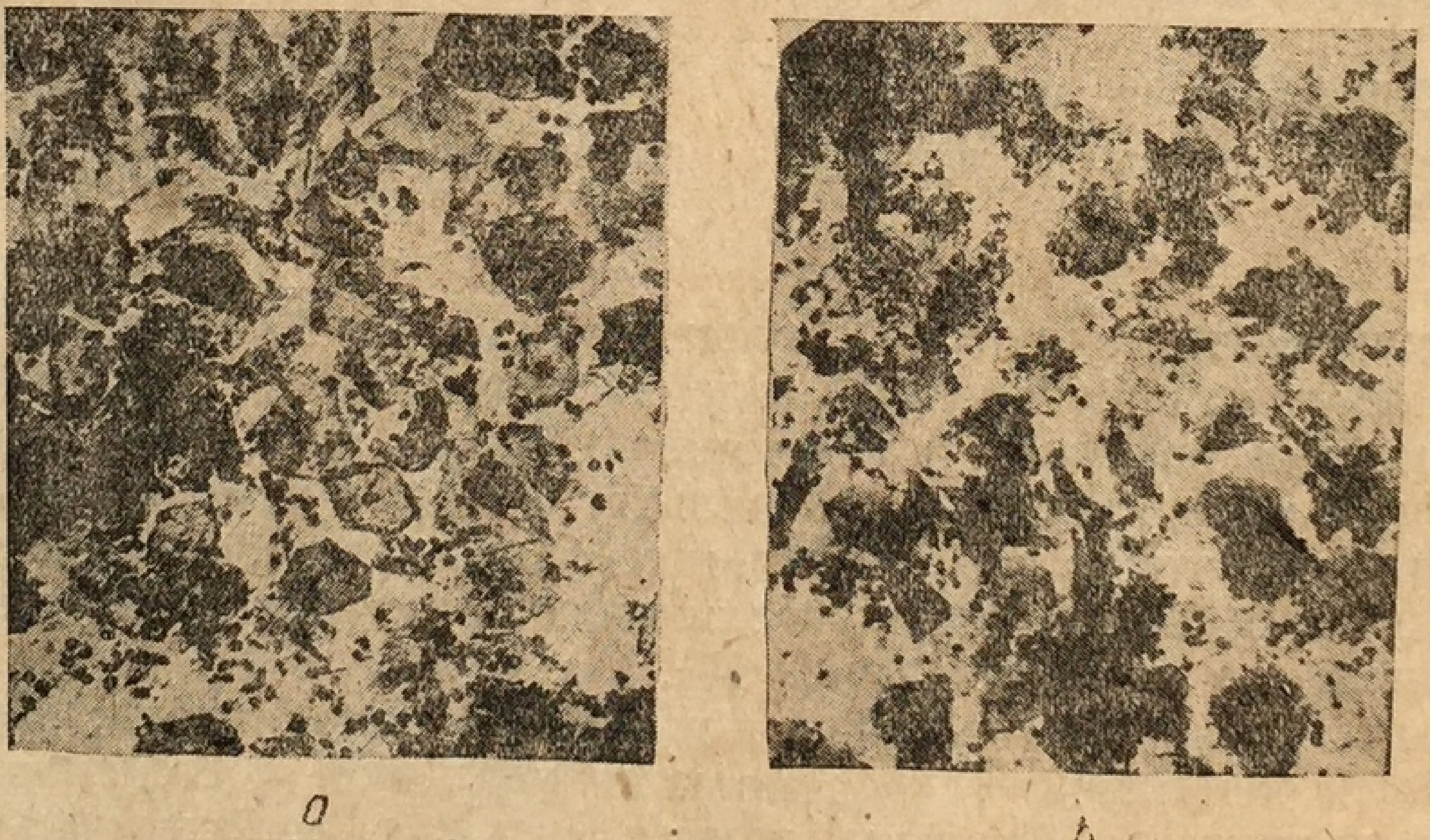


Рис. 97. 23-й день.

a—типичный préменструальный мазок; *b*—26-й день. Маточная слизь перед началом менструации. (Все рисунки от 92 до 97 взяты из работы Папаниколау.)

Хип, давший подробные описания всего цикла для низших животных, различал следующие 4 периода:

1) проэструс—стадия пролиферации;
2) эструс—стадия течки, когда животное подпускает самца;
3) матеэструс—стадия обратного развития;

4) диэструс (анэструс)—стадия покоя.

Это подразделение цикла удержалось и до настоящего времени. Не разделяя пока на стадии, мы сначала опишем общий ход изменений гистоструктур, так как должны помнить, что деление на стадии искусственно и в норме они совершенно незаметно, как и у человека, переходят одна в другую.

Как у человека, так и у млекопитающих во время течки наиболее резкие гистологические изменения происходят в слизистой матки. Ткань слизистой заметно набухает, становится отечной и переполняется лейкоцитами. Маточные железы расширяются и удлиняются. Эпителий начинает пролиферировать и делается более высоким, цилиндрическим. Количество секретирующих клеток увеличивается, вследствие чего в просвете матки появляется слизистая жидкость, содержащая лейкоциты, капельки жира и отторгнувшиеся эпителиальные клетки. Капилляры набухают, иногда разрываются, и происходящее при этом легкое кровотечение окрашивает секрет в красноватый цвет. После этой стадии, называемой стадией течки, наступает быстрое обратное развитие описанных изменений: отечность спадает, слизистая переполняется лейкоцитами, которые начинают фагоцитировать остатки разрушающегося отпавшего эпителия, и, наконец, путем быстрой регенерации замещается отпавший эпителий; матка приходит в первоначальное состояние покоя, которое у различных животных, как было указано выше, длится неодинаковое время (у крыс, например, всего 57 часов). Если же во время течки происходит оплодотворение, то матка быстро перестраивается и окончания цикла, конечно, не происходит.

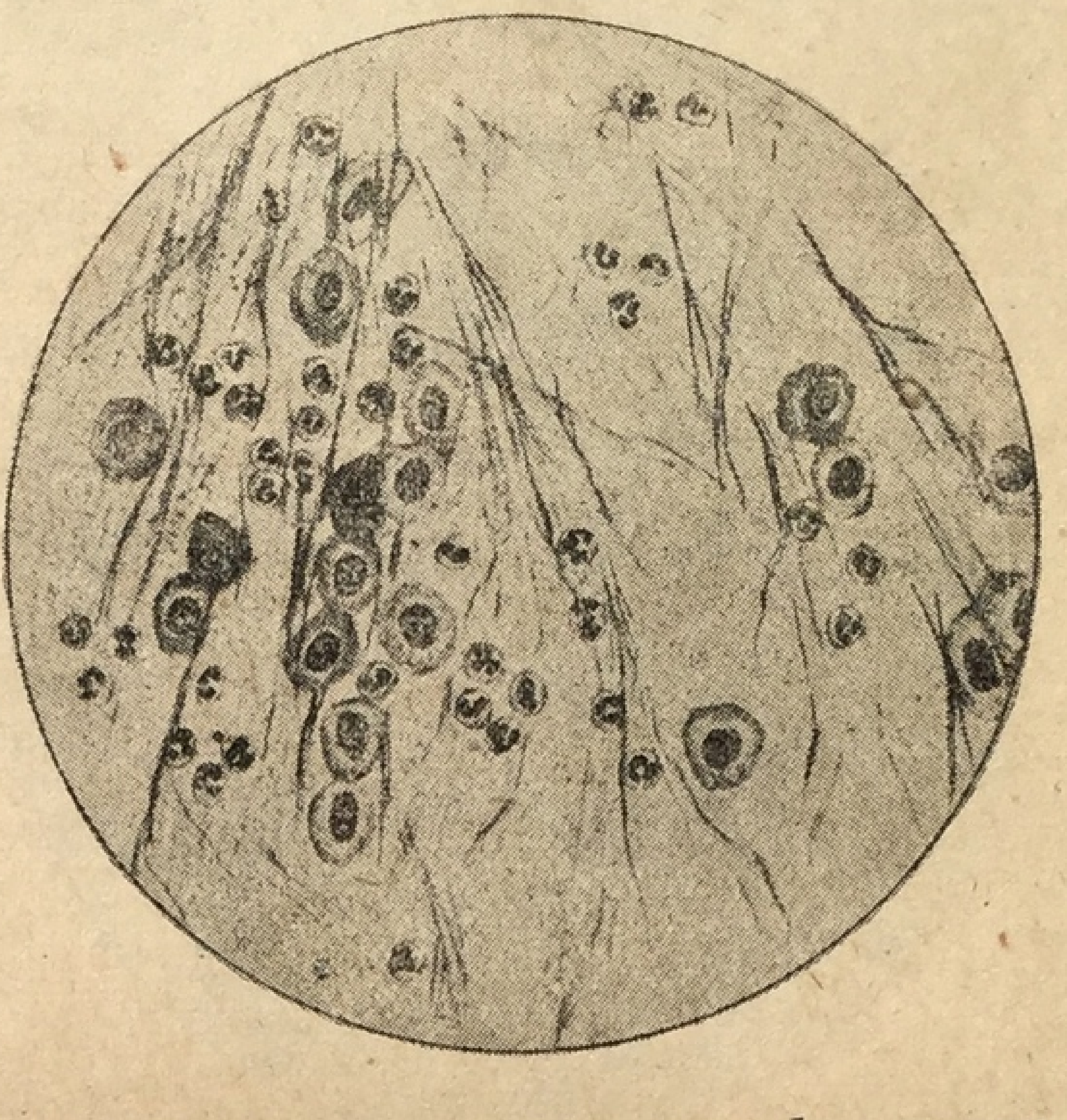


Рис. 98. Маточная слизь мыши в стадии диэструса (слизь, лейкоциты, клетки эпителия).

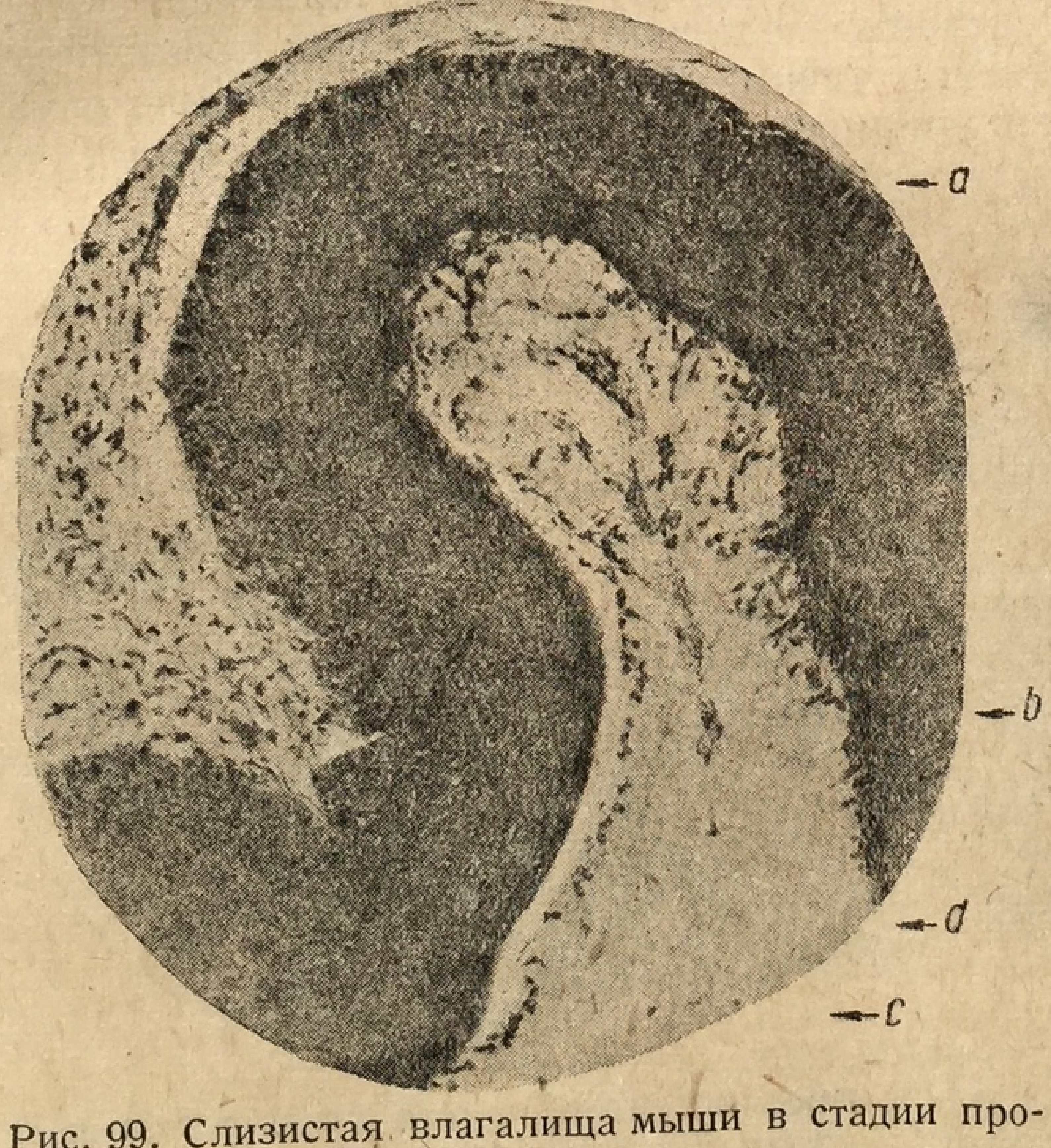


Рис. 99. Слизистая влагалища мыши в стадии проэструса.

a—базальный слой; *b*—полигональные клетки; *c*—слизистые клетки (уже не сецернирующие); *d*—начинающееся ороговение.

Одновременно явления пролиферации охватывают и слизистую влагалища, в которой, как и у человека, диференцируются три типичных слоя—базальный, промежуточный слой, состоящий из полигональных клеток, и поверхностный, образованный слизистыми секретирующими клетками. Вслед за образованием типичных слоев секреция прекращается, и начинается разрастание слоев, за которым наступает отторжение поверхностных ороговевших полигональных клеток промежуточного слоя. Эта стадия собственно течки, так как в этот период самка подпускает к себе самца, а в яичнике мы находим вполне зрелый, готовый к разрыву фолликул. После отторжения ороговевших клеток (чешуек) слизистая инфильтрируется лейкоцитами и теперь отторгается вся целиком вплоть до базального слоя, клетки которого начинают делиться и вновь образовывать поверхностный слизистый слой и промежуточный

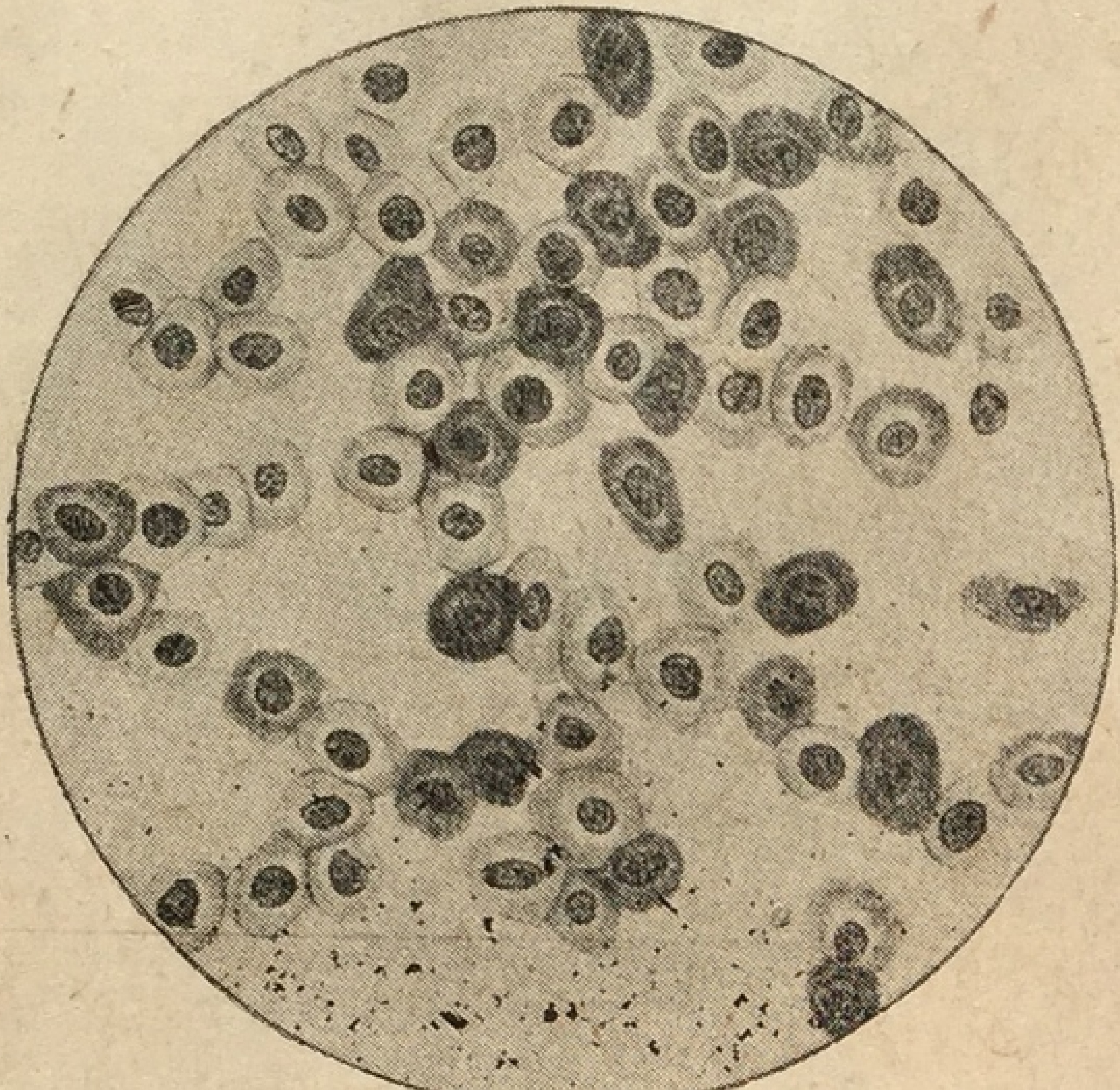


Рис. 100. Влагалищный мазок в стадии проэструса.

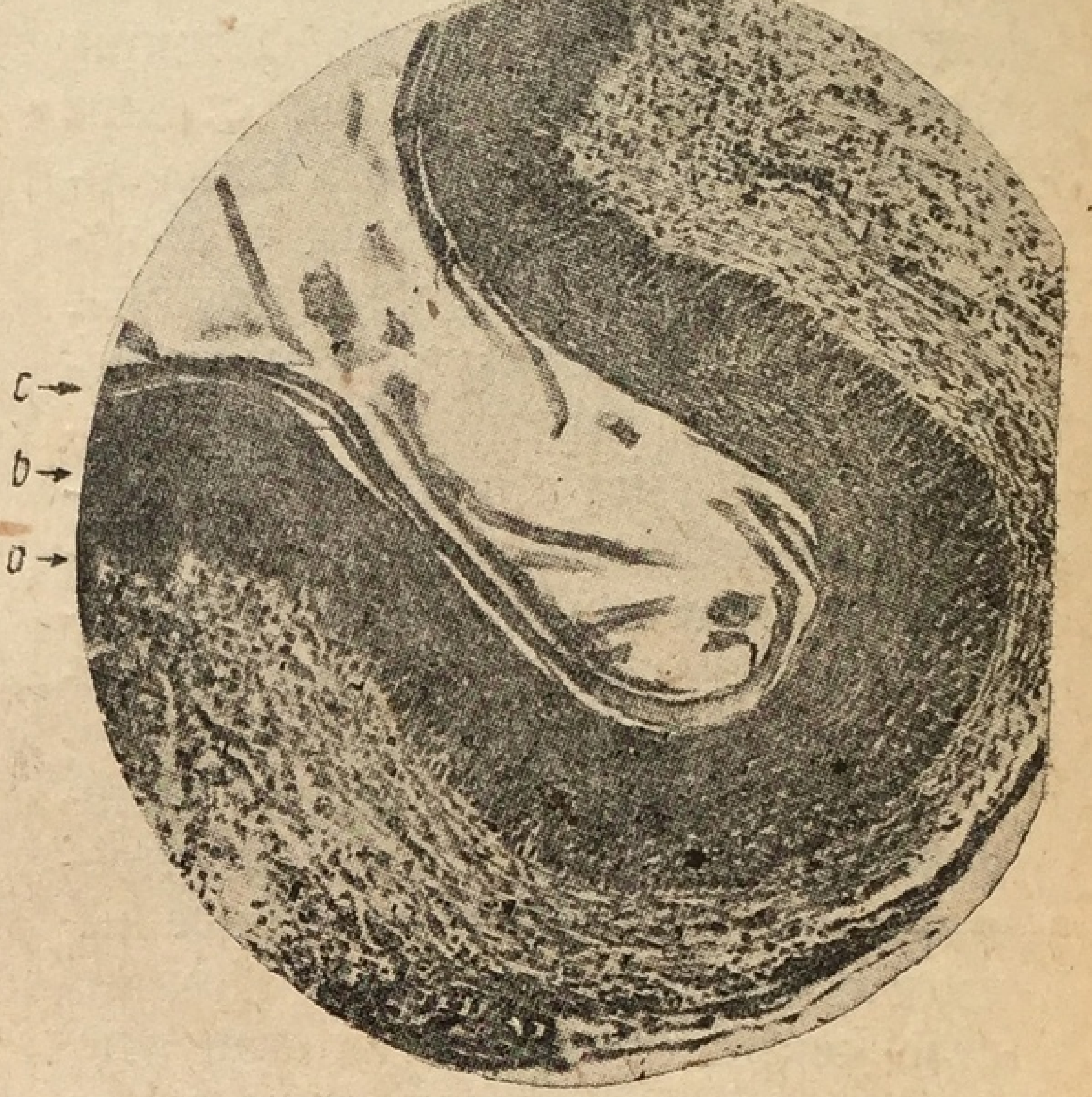


Рис. 101. Стенка влагалища мыши в стадии эструса.

a—базальные клетки; *b*—полигональные клетки; *c*—ороговевшие клетки, отторгнутые в просвет влагалища (чешуйки).

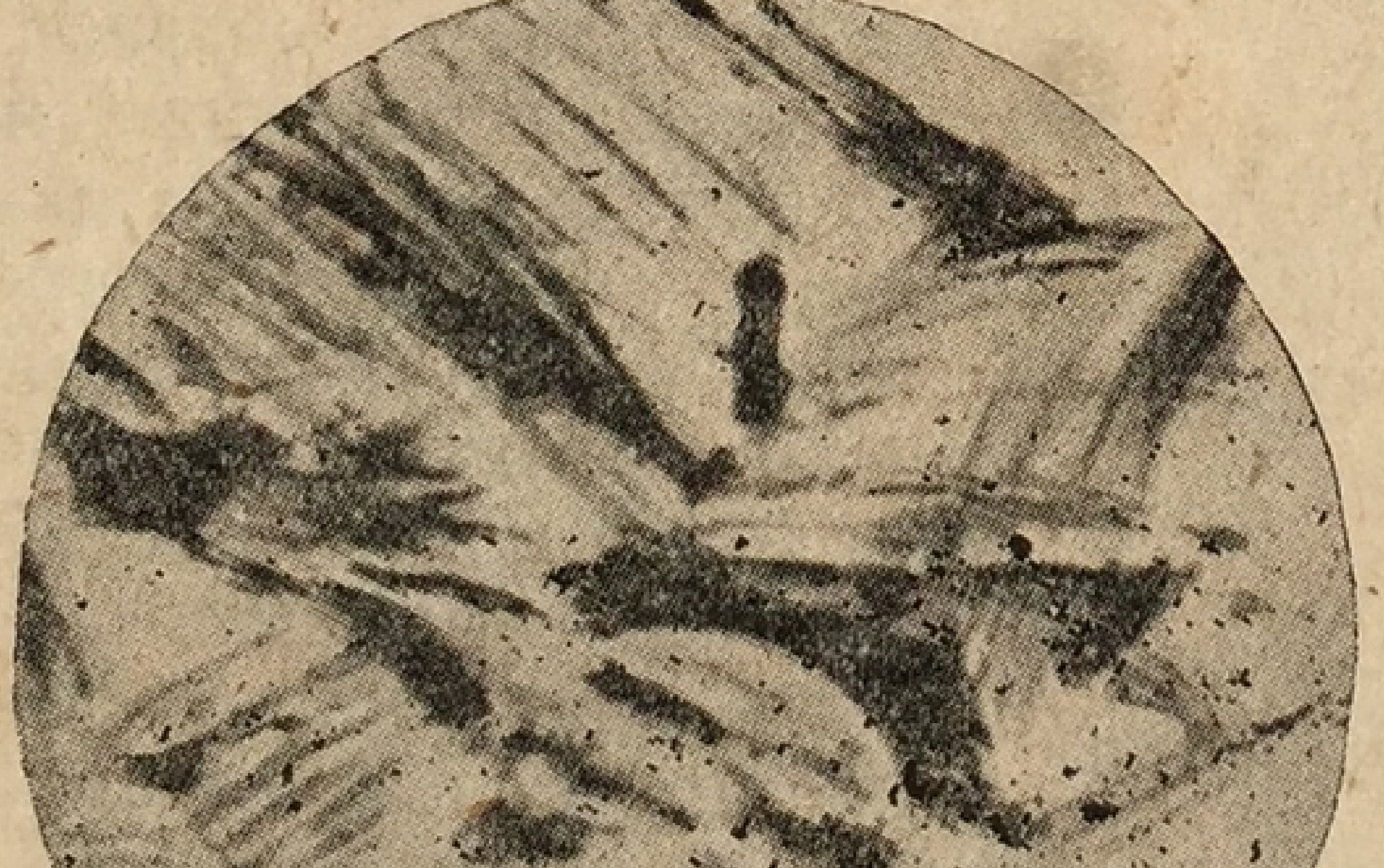


Рис. 102. Влагалищный мазок в стадии перехода от проэструса к эструсу.

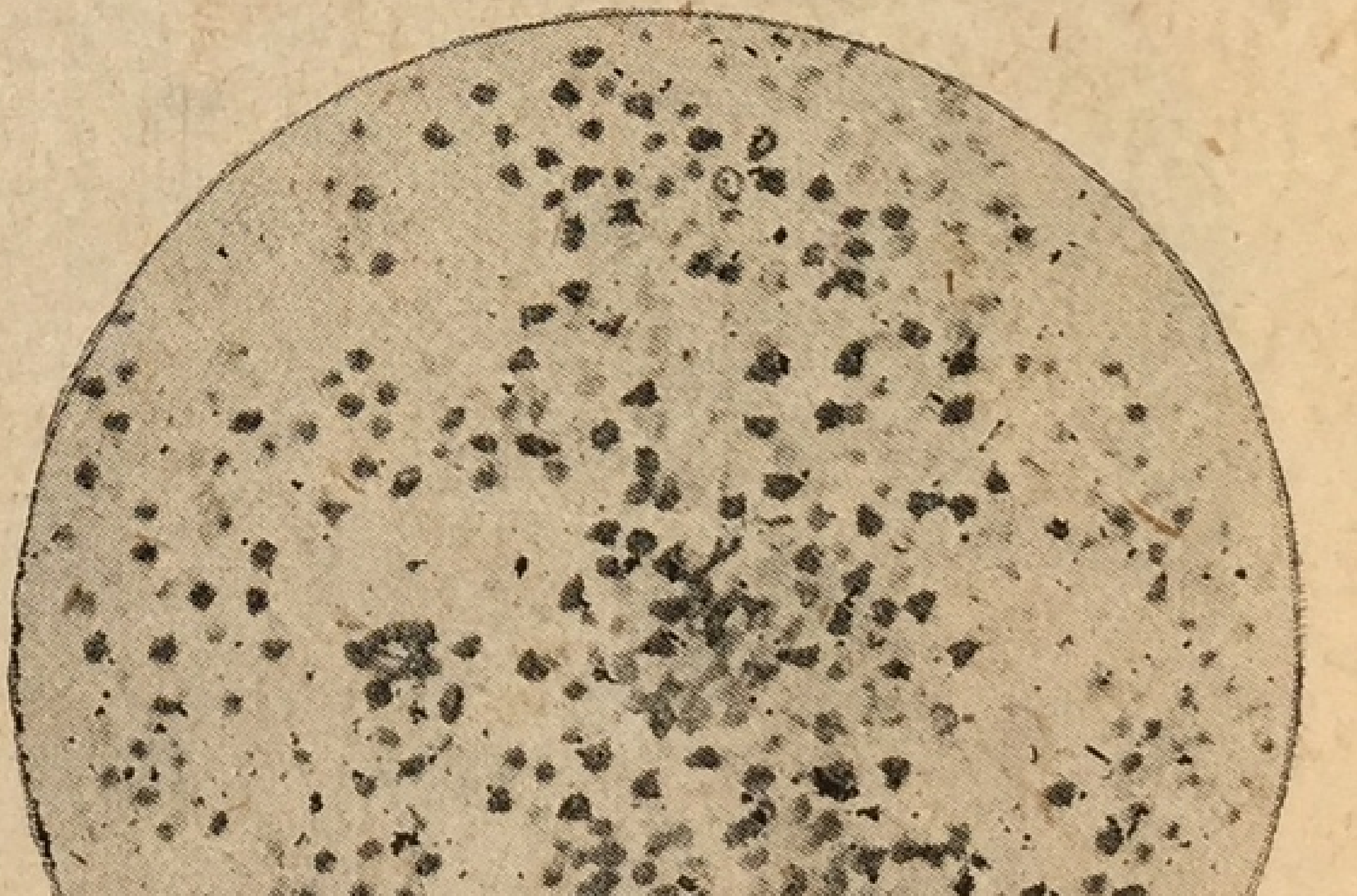


Рис. 103. Влагалищная слизь в стадии течки. Безъядерные клетки—чешуйки.

слой полигональных клеток. Изучение влагалищной слизи показывает, что каждой фазе матки и яичника соответствует определенная фаза слизистой влагалища, и поэтому, изучая мазки, можно с гораздо большей точностью охарактеризовать состояние яичника, чем это возможно у человека, так как картины мазков здесь более постоянны и однообразны. В помещенной ниже табличке, составленной Цондеком по Аллену, сведены все циклические изменения отдельных систем полового аппарата у грызунов, в частности крыс, а приведенные рисунки 98—108 демонстрируют состояние слизистой матки и маточной слизи при изучении ее на мазках.

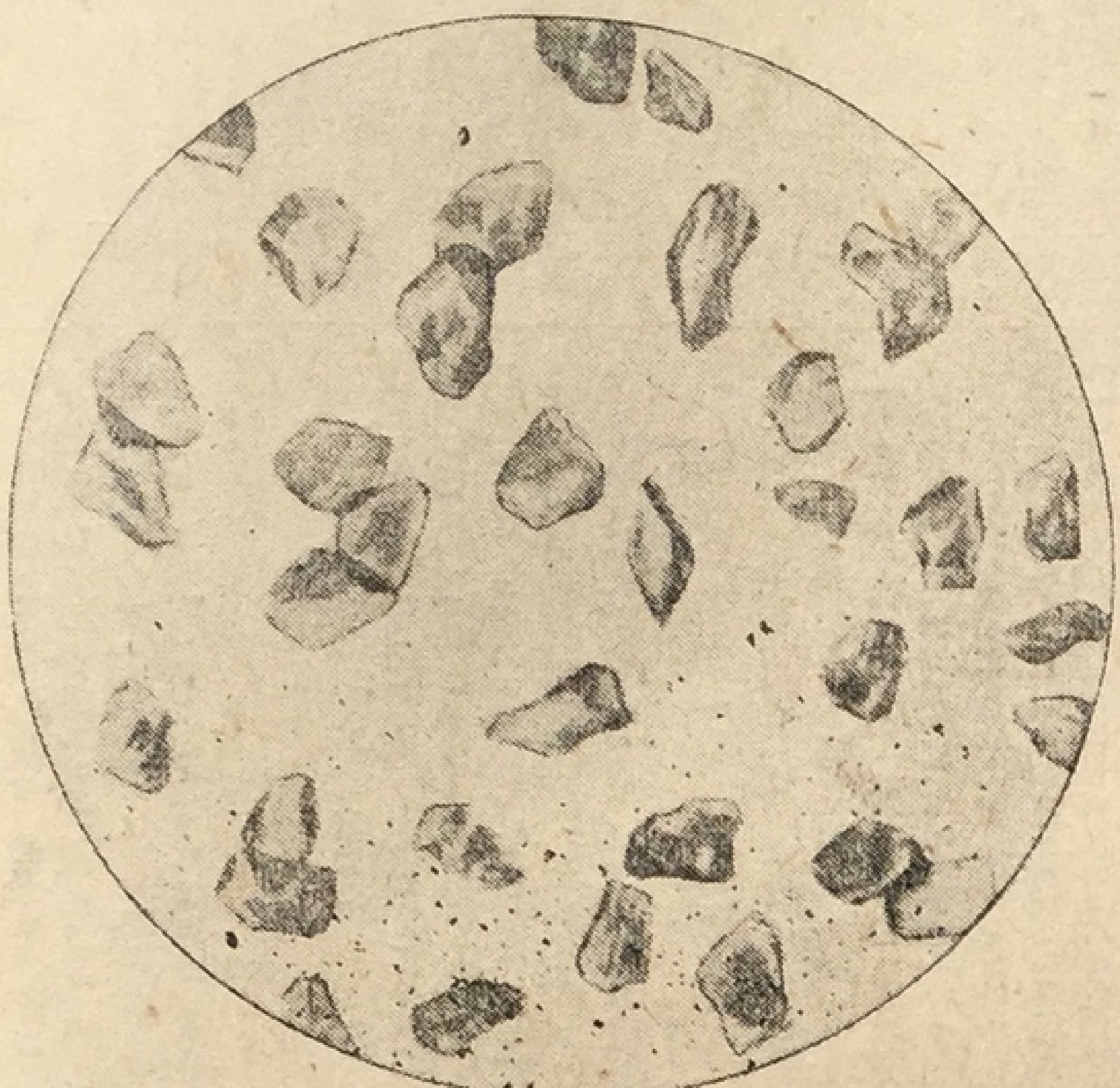


Рис. 104. Чешуйки той же стадии при большом увеличении.

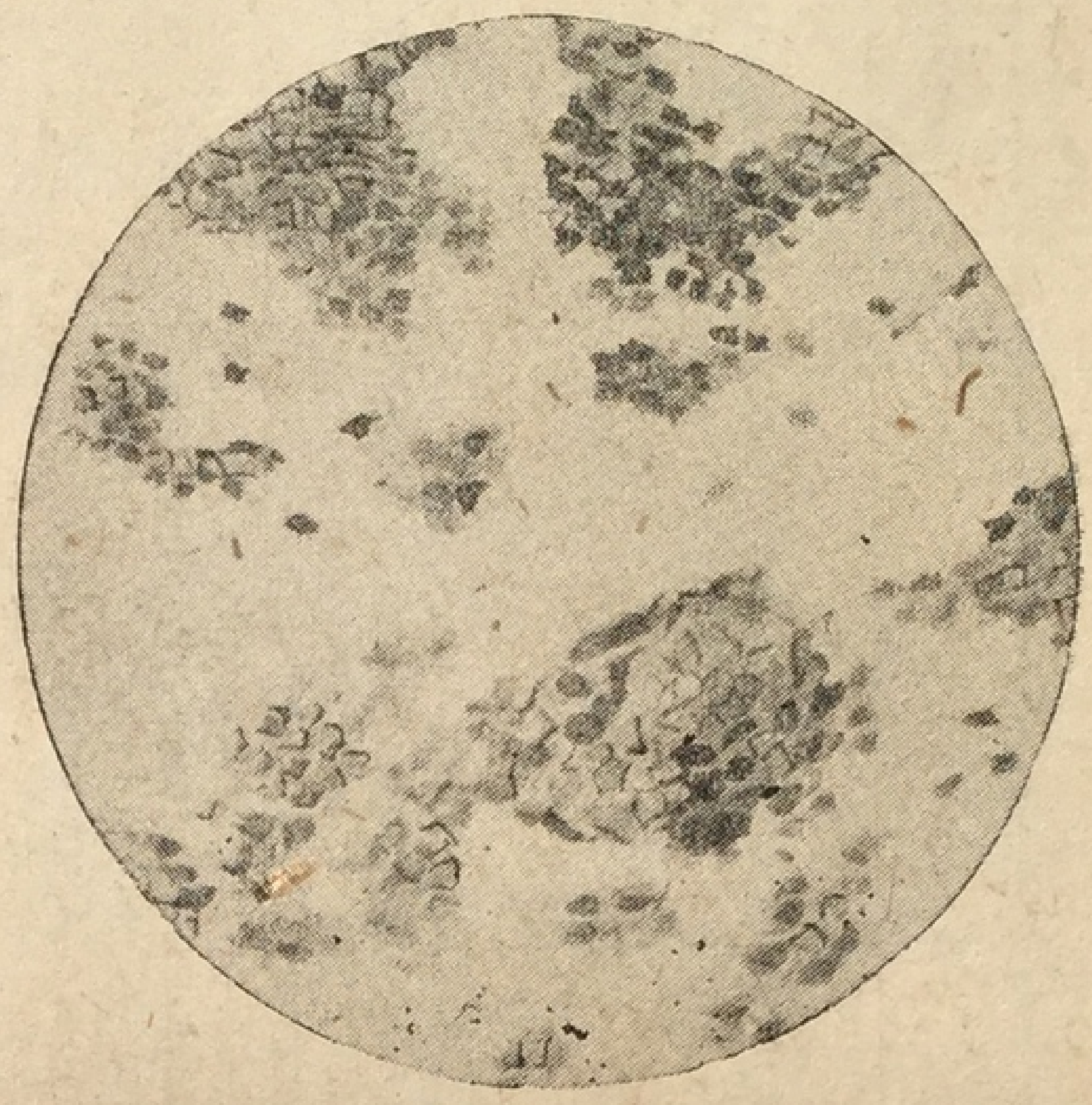


Рис. 105. Влагалищный мазок в стадии перехода от эструса к метаэструсу. Слипшиеся чешуйки.

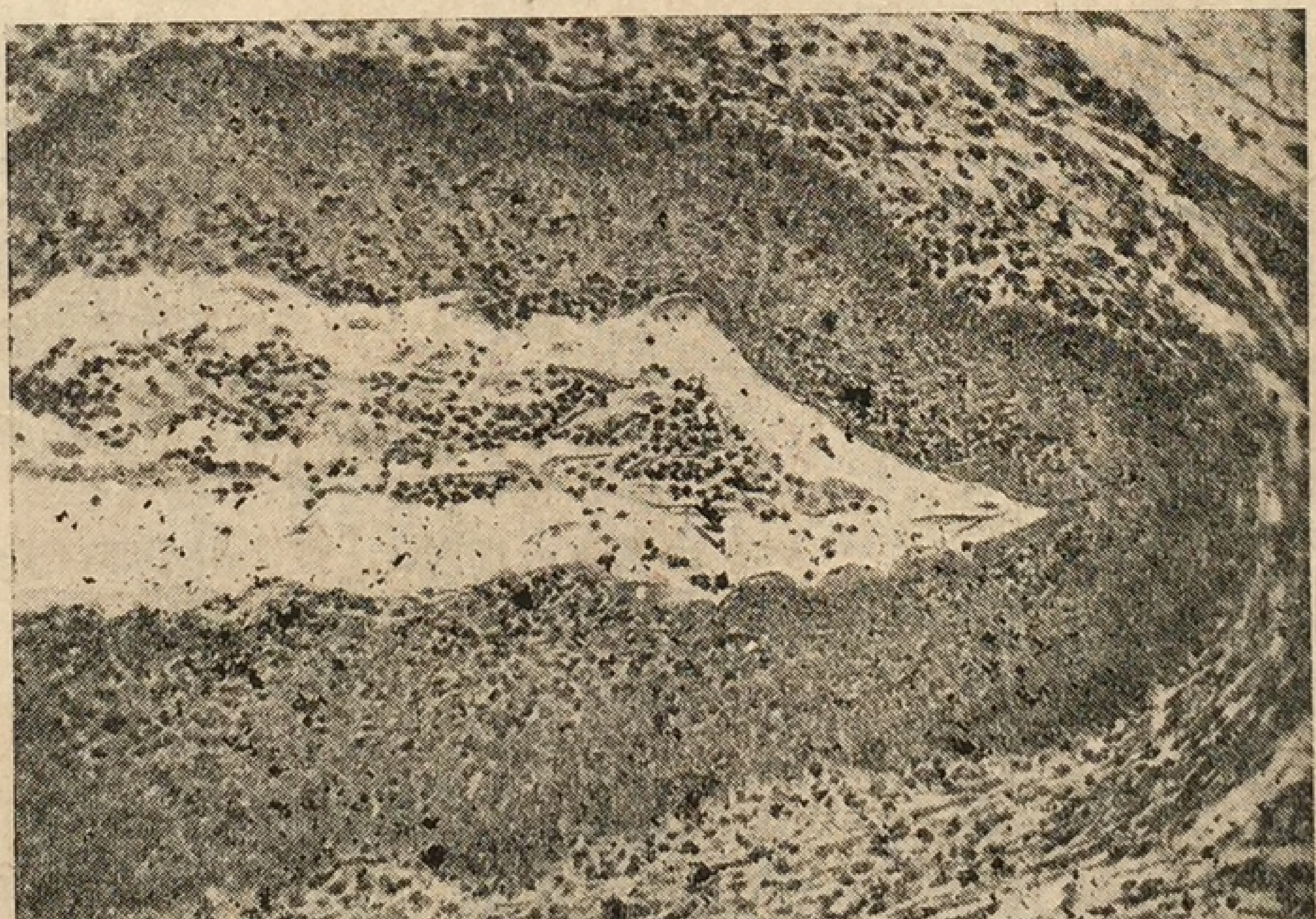


Рис. 106. Стенка влагалища мыши в стадии метаэструса.
Слизистая наводнена лейкоцитами, проходящими через нее и попадающими в просвет влагалища.

Так протекает цикл у непокрытых или у девственных самок. Но если самка во время течки была покрыта самцом, то течение цикла меняется. Рога матки увеличиваются еще больше как за счет набухания, так и вслед-

Стадия и состояние	Яичник	Матка	Влагалище	Маточная слизь
Диэструс (стадия покоя)	Желтое тело предыдущего цикла. Маленькие и средние фолликулы	Округлый, плотно сжатый просвет. Сжатые узкие железы. Эпителий средней высоты. В слизистой единичные лейкоциты	1 слой цилиндрических базальных клеток; 1—2 слоя полигональных клеток; 1—2 слоя клеток, выделяющих слизь. Единичные лейкоциты	Лейкоциты, клетки эпителия (рис. 98)
Проэструс (стадия пролиферации)	Желтое тело предыдущего цикла. Большой фолликул с фолликулярной полостью	Матка увеличена. Просвет с извитыми контурами. Высокий эпителий с фигурами деления. Количество желез увеличено. Лейкоциты отсутствуют	1 слой базальных клеток; под ним 8—10 слоев полигональных клеток, верхние слои которых начинают ороговевать; 1—2 слоя слизистых, но уже не сецернирующих клеток. Эти клетки начинают отторгаться. Ядерные деления только в нижних слоях (рис. 99)	Клетки эпителия (рис. 100)
Эструс (течка)	Большой фолликул с большой полостью, клетки granulosae малы, вокруг них 2—3 ряда клеток thecae. Овуляция. При переходе к метаэструсу начинается образование желтого тела	Рога матки сильно увеличены. Просвет на разрезе с бухтообразными краями. Высокий эпителий. Образование вытянутых желез. Лейкоциты отсутствуют	1 слой базальных клеток; 10—12 слоев полигональных клеток (слоистого, плоского эпителия); отторжение поверхностных ороговевших слоев клеток в полость влагалища. В глубоких слоях еще продолжается деление клеток (рис. 101)	Чешуйки (рис. 102, 103, 104)
Метаэструс (стадия обратного развития)	Молодое желтое тело	Рога матки маленькие. Просвет сжатый, округлый. Эпителий низкий. Железы маленькие. Лейкоцитов много, и они частично проникают между клетками эпителия. Деление клеток отсутствует	1 ряд базальных клеток; полигональные клетки перемешаны с лейкоцитами; полигональные клетки отторгаются вплоть до базального слоя. Клеточное деление отсутствует (рис. 106, 108)	Лейкоциты, клетки эпителия, чешуйки (рис. 105, 107)
Кастраты	Отсутствует	Рога матки малы, сжатый просвет, низкий эпителий. Одиночные лейкоциты	1 ряд базальных клеток; 1—2 ряда полигональных клеток; 1—2 ряда слизистых сецернирующих клеток. Одиночные лейкоциты	Слизь, лейкоциты, клетки эпителия

ствие пролиферации клеточных элементов, появляется гликоген; словом, начинаются изменения слизистой, в результате которых она делается пригодной для имплантации в нее оплодотворенного яйца. Одновременно гипертрофируются и молочные железы. В зависимости от того, произошло или не произошло оплодотворение, естественно меняется и картина дальнейших процессов. Если яйцо было оплодотворено, имплантировалось в слизистую и начало развиваться дальше, то в яичнике развивается желтое тело, в матке вокруг эмбриона—плацента, и новый цикл начинается только тогда, когда после родов матка и яичник придут в нормальное состояние. Если же яйцо не было оплодотворено и, следовательно, его имплантации в слизистую не произошло, то прогрессивные изменения слизистой и желтого тела приостанавливаются; желтое тело испытывает быстрое обратное развитие, а в слизистой после ее атрофии наступает период восстановления и подготовки к новому циклу течки. Этот период изменений, наступающий после покрытия без происшедшего оплодотворения, у крыс продолжается самое большее 10—11 дней и называется ложной, или мнимой, беременностью, потому что, как и при настоящей беременности, заканчивается вместе с обратным развитием желтого тела. Здесь следует упомянуть об интересных наблюдениях, произведенных во время покрытия. Оказывается, если покрывать самку самцом, у которого были заранее перевязаны семявыносящие протоки, то из лопнувшего фолликула начинается развитие желтого тела. Механические раздражения слизистой влагалища (Буен и Ансель, Маршаль и др.) тоже могут вызывать разрыв фолликула и развитие желтого тела.

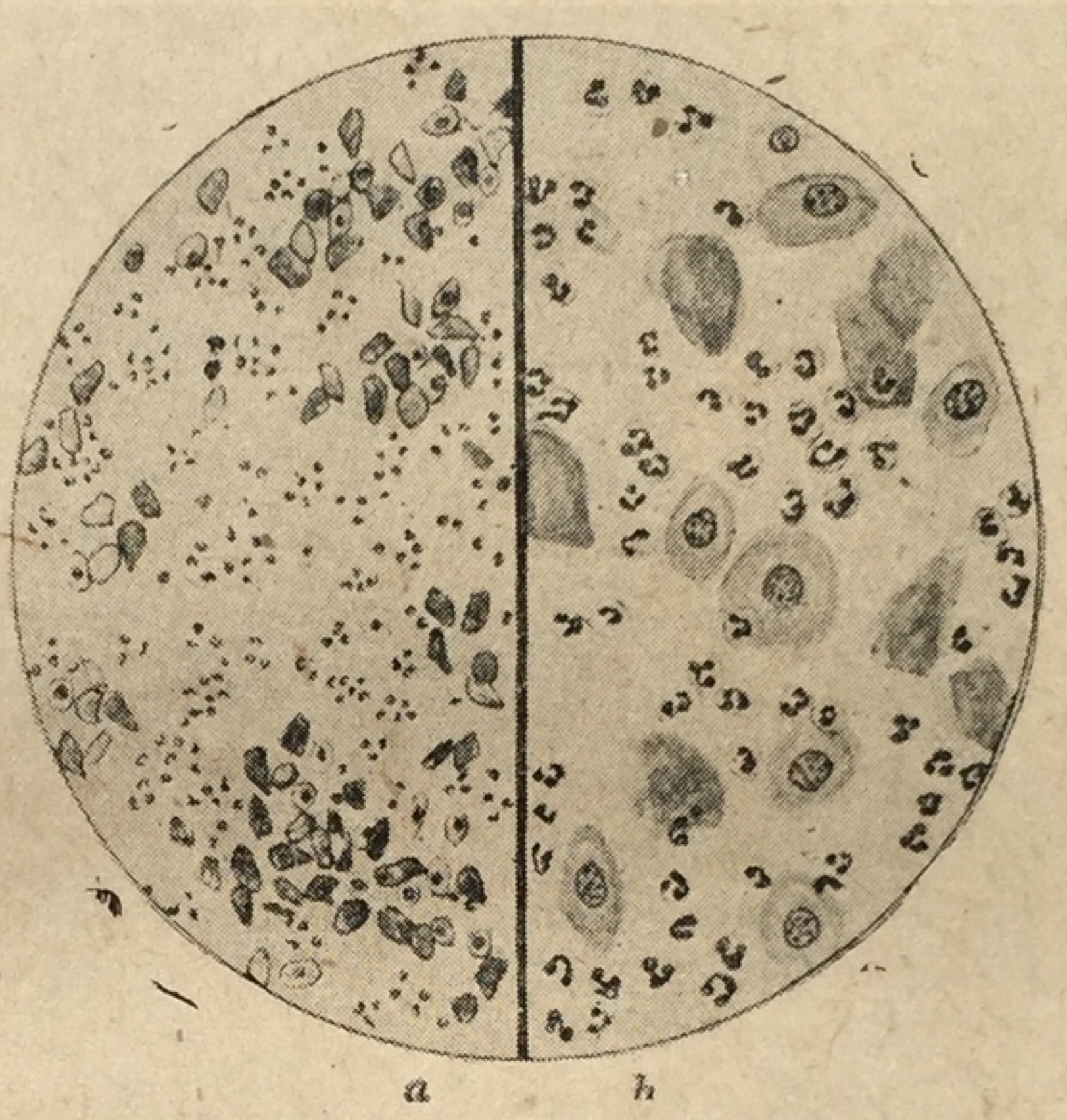


Рис. 107. Влагалищная слизь в метаэструсе. Лейкоциты, эпителий, чешуйка. *a*—малое увеличение; *b*—большое увеличение.

Не указывают ли подобные опыты на то, что coitus при течке имеет значение не только для оплодотворения, но играет роль механического раздражения, необходимого для разрешения дальнейших прогрессивных изменений слизистой матки и влагалища? Не касаясь дальнейших подробностей, на основании описанных наблюдений над циклами мы можем притти к следующему заключению. Половой цикл крысы и мелких грызунов при спаривании представляет как бы два цикла: один—течковый и другой—ложной беременности. Течковый цикл в чистом виде можно изучать и отдельно, но при рассматривании всего цикла в целом не нужно забывать, что циклические процессы протекают только при наличии яичников, в которых происходит нормальное созревание фолликулов. У кастратов все описанные изменения слизистой матки и влагалища прекращаются. В цикле яичника овуляция представляет одну из необходимейших стадий, и если она совершается во время coitus, то, следовательно, и весь двойной цикл будет полным, в то время как течковый цикл представляет только отдельную его фазу. Нет никакого сомнения, что половой цикл каждого отдельного животного, оставаясь в общем одинаковым у всех млекопитающих, поскольку явление овуляции и подготовки слизистой к восприятию яйца является самым существенным моментом цикла, отличается у различных видов как фазами, так и продолжительностью. Историческое развитие данного вида, несомненно, наложило специфический отпечаток и на цикл; поэтому у многих животных течкового цикла в чистом виде мы не находим. Так, у кроликов, хорьков и кошек течковых циклов в типичной форме не имеется. Матка этих животных всегда готова к беременности, а стимулом, вызывающим овуляцию, является coitus. После овуляции, если оплодотворения не произошло, наступает типичная ложная беременность. У собак (Маршаль и Жолли, Келлер) хорошо выражены стадии проэструса и эструса, в последней и происходит овуляция. Но после стадии эструса восстановления не наступает, т. е. стадии метаэструса нет, а сразу развивается ложная беременность[1]. Ложная беременность длится довольно долго и не находится в зависимости от coitus; она даже лучше бывает выражена, если его не было. Период восстановления, как обычно, совпадает с обратным развитием желтого тела, когда и происходит отторжение слизистой матки. Отторгнутый эпителий вместе с жидким секретом попадает во влагалище и выводится наружу. Проводя параллель с грызунами, мы могли бы и этот цикл собаки считать двойным, разделяя его на фазу течки и фазу ложной беременности. Характерно, что циклы, подобные циклам собак, присущи многим животным, но только у одних течковая фаза резко отграничена от ложной беременности, в то время как у других переход менее отчетлив, т. е. после короткого периода восстановления наступает короткий период ложной беременности.

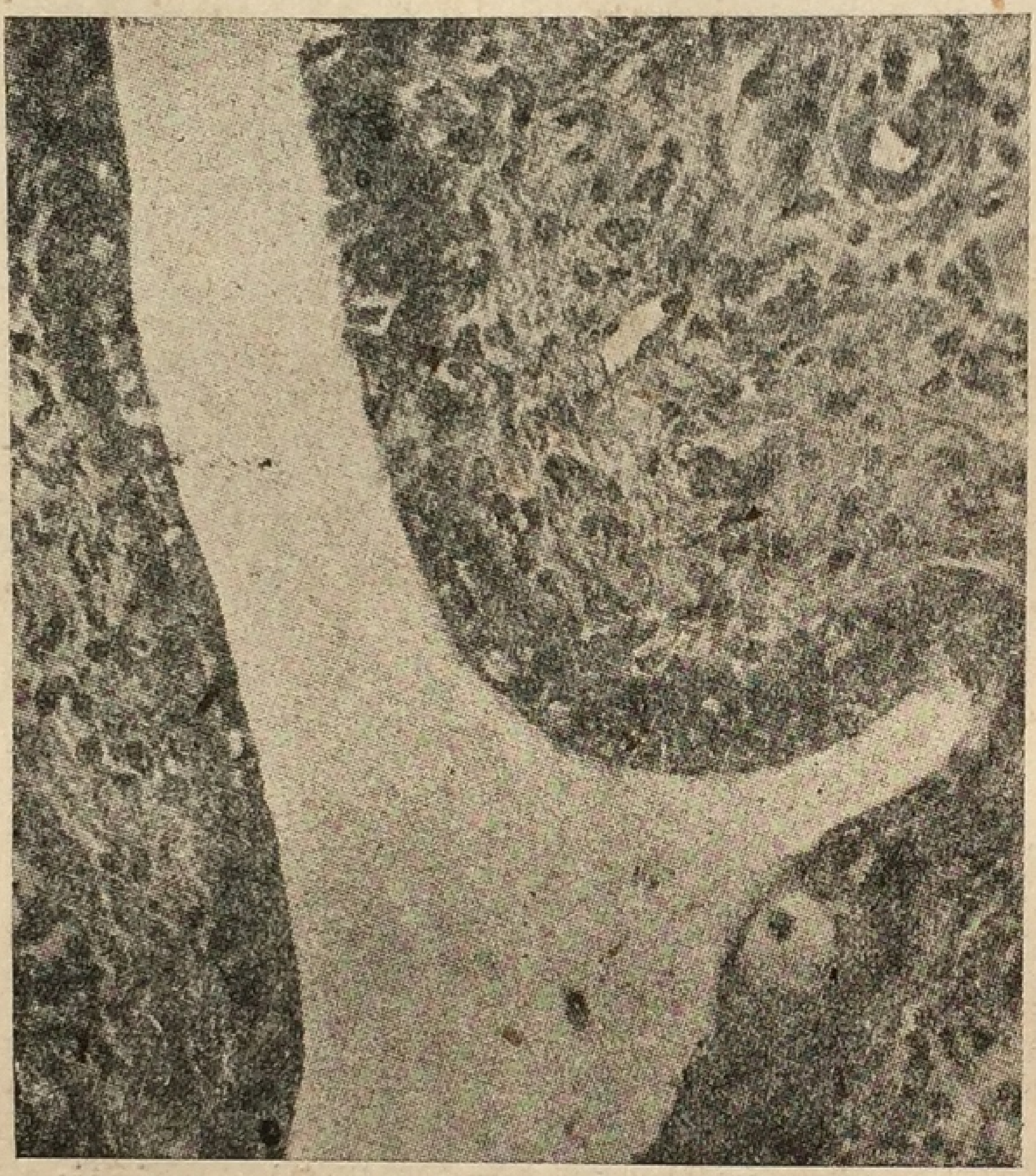


Рис. 108. Стенка влагалища мыши в конечной стадии метаэструса.

После закончившейся перестройки слизистой остался только один базальный слой (*a*). (Рисунки, начиная с 98 и кончая 108, взяты из книги Цондека.)

Таковы в общих чертах циклы у животных.

Можем ли мы их сравнивать с менструальным циклом женщины? К сожалению, единства взглядов, несмотря на то что циклы изучаются сравнительно давно, не имеется. Особенно много разноречивых толкований мы находим при сравнении отдельных фаз. Это и понятно. Отсутствие менструальных кровотечений у низших животных и выпадение типичного течкового периода у женщин и приматов приводили при сравнении циклов к различным взглядам; в конце концов было установлено две цикличности: одна для низших животных, а другая для приматов, тем более что отдельные эстральные периоды, установленные для низших животных, не всегда совпадали с фазами менструального цикла. Так, Маршаль и Жолли рассматривали анэструс как период, соответствующий покою в цикле человека, а стадию проэструса приравнивали фазе роста слизистой и ее деструкции; эструс и метаэструс принимали за период, равнозначный периоду восстановления.

---

[1] При десквамации и набухании слизистой часто появляются кровоизлияния, причем кровь попадает не только в полость матки, но и во влагалище.

Букура рассматривал стадию проэструса как равнозначную кровотечениям у собак и менструациям у человека; эструс сравнивал с течкой собаки и постменструальным периодом человека, а метаэструс—с периодом роста слизистой человека. За последнее время в связи с изучением влагалищных циклов взгляды несколько изменились, и большинство исследователей не без основания стадию проэструса сравнивает с менструальным периодом, тем более что по недавним исследованиям Гартмана кровотечения у человека, обезьян, собак, коров и морской свинки представляют почти аналогичные явления. Не входя в подробный разбор мнений, укажем на одно чрезвычайно важное обстоятельство. Никогда не следует забывать, что течковый цикл представляет основную биологическую закономерность, свойственную млекопитающим, ведущим фактором которого является созревание яйца. Маточные и влагалищные изменения представляют явления зависимые, назначение которых сводится к подготовке окружающей среды для дальнейшего развития яйца. Поэтому момент овуляции надо ставить в конце всякого цикла, как конечную фазу всего процесса, аights менструальные изменения в матке можно вполне законно считать ложной беременностью, тем более что этот период заканчивается, как и у всех животных, вместе с обратным развитием желтого тела.

Располагая циклы течки и менструальные фазы в порядке подготовки к овуляции, мы можем сравнивать отдельные периоды менструального и течкового цикла. В приведенной ниже таблице, взятой из работы Папаниколау, циклы сравниваются как раз в таком порядке. Для сравнения взят цикл морской свинки. Начиная с овуляции, в обеих циклах наступает пролиферативная фаза, затем идет фаза роста и секреции, сменяющаяся фазой набухания или менструальной, и цикл заканчивается овуляцией. Таким образом фаза пролиферации (влагалища и матки) человека соответствует метаэструсу морской свинки. В это время в яичнике мы находим маленькие фолликулы и предыдущее желтое тело, находящееся в состоянии пролиферации и васкуляризации. В течение фазы роста или секреторной—стадия диэструса морской свинки—желтое тело уже вполне организовано и активно секретирует, а фолликул продолжает расти, и как раз в этом периоде проявляются типические явления ложной беременности. Стадия набухания или менструальная, как видно, соответствует проэструсу. Фолликулы продолжают расти и развиваться, достигая наибольшей величины, в то время как желтое тело и слизистая матки начинают обнаруживать признаки дегенерации и обратного развития. Слизистая матки набухает очень сильно, и в капиллярах появляются дегенеративные изменения эндотелия. Разрыв таких капилляров ведет обычно к маленьким геморрагиям или же к так называемым проэстральным кровотечениям, как раз наблюдающимся у морских свинок[1]. Следовательно, проэстральное кровотечение соответствует менструальному приматов, отличаясь от него только крайней непродолжительностью, хотя у некоторых животных, например у собак, и может длиться в течение нескольких дней. Последняя фаза—фаза зрелого фолликула, или копулятивная (так как только в этот период течки у животных самка подпускает с себе самца). Эта стадия соответствует эструсу. В это время в яичнике дегенеративные изменения желтого тела достигают своей кульминационной точки, а в слизистой матки разыгрываются процессы, ведущие к восстановлению утраченной слизистой.

---

[1] Это проэстральное кровотечение нельзя, однако, сравнивать с кровотечением во время отторжения слизистой у других животных.

Удлиненный цикл человека

Метаэструс	Диэструс	Проэструс	Эструс	Эстральный период
13 14 15 16 17	18 19 20 21 22 23 24 25 26 27	1 2 3 4 5 6 7	8 9 10 11 12	Дни
1 2 3 4 5	6 7 8 9 10 11 12 13 14 15	16 17 18 19 20 21 22	23 24 25 26 27	
Пролиферативная фаза	Рост и секреция. Ложная беременность	Менструальная фаза	Зрелый фолликул } овуляция	Половой цикл
Маленький фолликул	Фолликул средней величины	Большой фолликул	Созревший фолликул } разрыв	Фолликулярный цикл
Пролиферация желтого тела	Организация желтого тела	Обратное развитие	Дегенерация	Лютеиновый цикл
Пролиферация	Рост и секреция	Десквамация	Регенерация	Маточный цикл

Короткий цикл человека

Метаэструс	Диэструс	Проэструс	Эструс		Эстральный период
Пролиферация	Рост и секреторная деятельность (ложная беременность)	Менструальная фаза	Созревший фолликул } Овуляция		Половой цикл
Маленький фолликул	Фолликул средней величины	Большой фолликул	Зрелый фолликул		Фолликулярный цикл
Пролиферация желтого тела	Организация желтого тела	Обратное развитие	Дегенерация		Лютеиновый цикл
Пролиферация	Рост и секреция	Отторжение, десквамация и регенерация			Маточный цикл

Цикл морской свинки

Метаэструс	Диэструс	Проэструс	Эструс			Эстральный период
Маленький фолликул	Фолликулы средней величины	Большой фолликул	Созр. фолликул, овуляция			Фолликулярный цикл
Организация желтого тела	Организация желтого тела	Обратное развитие желтого тела	Дегенерация ж. т.			Лютеиновый цикл
Пролиферация	Разрастание и секреция	Отторжение и регенерация				Маточный цикл

Такое сравнение нам представляется вполне приемлемым и биологически законным. Цикл всякого животного хорошо укладывается в эту схему описанных изменений и легко может быть объяснен с точки зрения управления и контроля отдельных фаз выделяющимися во время цикла гормонами.

Яичники как эндокринные железы

Назначение яичников как эндокринных желез указывалось уже давно. Так, клиницистам хорошо была известна роль яичника в нормальном развитии полового аппарата и, в частности, в нормальном развитии матки, редуцирующейся всякий раз, когда почему-либо отсутствовали полностью оба яичника. Указывалось и на связь яичника с вторичными половыми признаками, которая выступала весьма отчетливо, когда животные кастрировались до наступления половой зрелости. Делались попытки при недостаточности функции яичников или ее выпадении компенсировать недостаточность трансплантацией. Многочисленные опыты в этом направлении как при гомо-, так и при гетеротрансплантациях давали временное улучшение или даже восстановление измененных органов, но вслед за рассасыванием и резорбцией трансплантата (иногда протекавшей очень медленно) дисфункция проявлялась вновь. Все эти многочисленные опыты и наблюдения давали весьма интересные результаты, уточняя наши сведения о зависимости многих явлений, протекающих в половой системе при наличии яичника, но разрешить вопросы существа этой зависимости, то есть найти вещества, управляющие этой зависимостью, конечно, не могли.

Первым важным этапом в этом направлении, открывшим новые пути, надо считать исследования по влиянию вытяжек и экстрактов из яичника на половые органы различных животных (Адлер, Исковеско, Фельнер, 1912—1913). Было найдено, что введение липоидных экстрактов из яичника у неполовозрелых и кастрированных самок вызывает увеличение матки и изменения ее слизистой, напоминающие беременность. Одновременно Герман выделил из желтого тела пентамидофосфатид, действующий аналогично экстрактам Исковеско и Фельнера, и тем самым положил начало разработке методов по выделению эффективных веществ, содержащихся в яичнике.

Однако опыты показали, что матка является плохим объектом для изучения влияния выделяемых из яичника веществ, во-первых, потому, что величина ее сама по себе варьирует в довольно значительных пределах, а во-вторых—потому, что увеличение матки можно получить, вводя парентерально в организм различные белки и биогенные амины (Цондек). Предстояло найти иные тесты.

В опытах с трансплантацией в свое время было установлено, что трансплантированный инфантильному животному или кастрату яичник, свой или чужой или даже другого вида животного, всегда вызывает у него явления течки. Следовательно, если циклические изменения вызываются и контролируются деятельными началами яичника, то при работе с экстрактивными веществами явления течки могли бы служить показателем наличия деятельных агентов в полученном веществе.

Анализ возникающих течковых циклов у кастратов самок при имплантации им кусочка яичника, свежего или даже лежавшего некоторое время (конечно, только в стерильных условиях), или при инъекции препаратов, полученных из яичника, показал, что в слизистой матки наступают характерные циклические изменения, которые мы можем разделить на те же стадии, как и у нормального животного. Это проявление течкового цикла настолько характерно, что если у кастрата после введения того или иного препарата не появилось течки, мы должны сделать заключение об отсутствии гормона.

Описываемая реакция возникновения течки у кастрированных грызунов при введении им женского полового гормона была впервые разработана и предложена в качестве теста на этот гормон американскими учеными Алленом и Дойзи (Allen and Doisy) и поэтому носит название «теста Аллена и Дойзи». При помощи этого теста оказалось возможным не только проверять выделенный и очищенный женский половой гормон, названный Цондеком фолликулином, но и определить, где, когда и какими клетками он вырабатывается, так как даже незначительные дозы гормона вызывают типичную реакцию слизистой [1]. Наиболее интересные исследования в этом направлении принадлежат Цондеку. Прежде всего им было показано, что корковый слой яичника, точнее зачатковый эпителий, слой с примордиальными фолликулами и окружающая их строма никакого эффекта течки не вызывают, следовательно ни вместе, ни в отдельности не содержат женского полового гормона. Впервые гормон появляется в ткани стенок фолликулов, достигающих от 2 до 6 мм. Единичные пересадки фолликулов этой величины давали течку очень редко, но если пересадить несколько фолликулов сразу, то наступление течки обеспечено. Опыты были повторены с тканью фолликулов различных животных, а также и человека и во всех случаях давали однородный результат. Отсюда надо сделать заключение, что в оболочках созревающего фолликула человека и животных можно обнаружить присутствие женского полового гормона.

Исследованию подвергалась и фолликулярная жидкость (Аллен и Дойзи, Цондек). Оказалось, что она содержит наибольшее количество гормона и притом в очень активной форме. Отметим, однако, что в фолликулах человека гормон появляется, когда фолликулярной жидкости накапливается в фолликуле не меньше 1 см^3; если же в фолликуле жидкости меньше, например 0,5 см^3, то эффекта течки не возникает. Половой гормон в таких фолликулах еще отсутствует. Во вполне созревшем граафовом пузырьке, готовом лопнуть, обычно накапливается от 2 до 3 см^3 жидкости. При тестировании на мышах можно подсчитать, что он содержит 8—15 мышиных единиц [2] гормона. Дальнейшие опыты с желтым телом вскрыли ряд весьма интересных фактов. Как мы указывали выше, желтое тело легко выделяется из яичника. Трансплантируя желтое тело человека перед менструацией, можно убедиться, что в нем находится огромное количество гормона, так как очень небольшое количество ткани уже вызывает течку. Таким образом желтое тело человека перед менструацией как бы концентрирует гормон, в то время как у животных в желтом теле гормона или не имеется или же он присутствует в незначительном количестве.

При имплантации менструального желтого тела течка возбуждается уже не во всех случаях, а желтое тело, находящееся в стадии обратного развития, уже не содержит никаких действующих начал. Нахождение большого количества гормона в предменструальном желтом теле, как отмечает Цондек, не должно нас удивлять. Переход из одной стадии в другую наступает не сразу, не все клетки фолликула после его разрыва сразу дегенерируют, многие из них живут и продолжают свою секреторную деятельность, но, повидимому, резорбция выработанного гормона уже не сказывается сколько-нибудь заметно на слизистой матки.

Резюмируя свои наблюдения над содержанием гормона в желтом теле, Цондек приходит к следующим выводам:

---

[1] О новейших опытах получения из фолликулина эстрина и его производных см. главу Химия гормонов.

[2] О тестировании и единицах см. главу Органотерапия.

1. В постменструальном периоде находящееся в стадии обратного развития желтое тело свободно от гормонов. Маленькие фолликулы не содержат гормона, а если он там имеется, то в весьма незначительном количестве.

2. В интерменструальной фазе гормон имеется как в ткани стенки, так и в фолликулярной жидкости. При разрыве фолликула гормон вместе с фолликулярной жидкостью попадает в брюшную полость и отсюда по лимфатическим путям поступает в организм.

3. В прегравидной фазе желтое тело является носителем гормона. Концентрация гормона здесь наибольшая, а его резорбция происходит главным образом гематогенным путем из васкуляризованных клеток желтого тела.

4. Во время менструаций гормон постепенно исчезает из желтого тела, и постменструальное желтое тело уже совсем не содержит гормона.

5. Продукция гормона происходит циклически, причем концентрация его в отдельных фазах различна.

В постменструальном периоде гормона меньше всего, в прегравидной фазе количество его наибольшее. Однако не нужно думать, что в постменструальном периоде гормон не продуцируется яичником. Надо полагать, что он там имеется, но в таких незначительных количествах, которые мы не в состоянии обнаружить, пользуясь биологическим тестом.

Но здесь возникает вопрос: какие же клетки выделяют гормон? Опыты Цондека и Ашгейма с большой убедительностью показали, что в яичнике человека и животных гормон продуцирует клетки thecae internae. Как мы уже отмечали выше, в настоящее время можно считать вполне доказанным, что фолликулярная жидкость представляет секрет клеток thecae. В ней, как мы знаем, содержится и гормон. Можно думать, что гормон выделяется в виде жидкого секрета теми же клетками. Имплантируя по отдельности осторожно выделенные клетки—стенки вполне созревших фолликулов, Цондек и Ашгейм могли убедиться, что только клетки thecae internae вызывают течку; имплантация клеток granulosae была безрезультатна. Однако эти опыты еще не доказывают, что клетки зернистой оболочки совершенно лишены возможности вырабатывать гормон; они говорят только о том, что в стадии зрелого фолликула выработка гормона в этих клетках прекращается. Для окончательного решения этого интересного гистологического вопроса нужны дальнейшие исследования. Пока у нас имеются некоторые основания считать, что только у животных клетки thecae вырабатывают женский гормон, в то время как у человека, вероятно, и клетки granulosae принимают в этом какое-то участие. Косвенным указанием на такую возможность служит переполнение желтого тела человека во время его расцвета фолликулином. В этот период развития фолликула клетки thecae в массе обычно дегенерируют и резорбируются; остаются только незначительные их скопления. Усиленно размножаются клетки granulosae, которые, вероятно, и вырабатывают фолликулин.

Второй вопрос, который возникал при исследовании мест выделения гормона, касался жировых веществ, находимых в яичнике. В самом деле, фолликулин, как мы знаем, растворим в жировых веществах; их же настолько много, что напрашивалось предположение об естественной связи между ними и фолликулином. Пользуясь тем же тестом, Цондек и Ашгейм попытались разрешить и эту задачу. Пересаживая фолликул, начиная с момента зрелости и кончая увядающим желтым телом, они пришли к выводу, что чем больше содержится в стенке фолликула чисто химически открываемого жира, тем менее в нем активного гормона. Так, например, в стенке созревшего фолликула липоидов очень мало, но она весьма активна и быстро дает течку. Желтое тело в расцвете вне зависимости от содержания жира (в одном опыте было взято желтое тело, содержащее весьма малое количество чисто химически открываемого жира) содержит, как уже указывалось выше, значительное количество гормона. Далее, желтое тело беременных, в котором жир открыть гистологически не удается, весьма активно, в то время как в постменструальном желтом теле, перегруженном жиром, фолликулина не содержится совсем.

Сопоставляя эти наблюдения с наличием веществ, которые характеризуют ту или иную стадию, можно притти к заключению, что жиры функционально различны и в открываемом жире гормона не содержится.

По исследованиям Яффе (Jaffé) у человека в зрелом фолликуле накапливается смесь холестерина с жирными кислотами и холестериновые эстеры, а у скота—фосфатиды и цереброзиды, но в обоих случаях мы имеем большое количество гормона несмотря на существенную разницу в липоидном составе.

В постменструальном желтом теле человека гормон отсутствует несмотря на тот же состав жировых веществ. Эти сопоставления дают нам право заключить, что ни с холестерином, ни с фосфатидами и цереброзидами гормон не соединен—его там нет, и если он в яичнике соединен с липоидами, то эти липоиды нужно отнести к группе маскированных, т. е. не открываемых гистохимическими методами.

Патологические изменения в яичниках, ведущие к нарушению их эндокринной функции. Врожденное недоразвитие яичников если и описывалось, то только в единичных случаях. Гораздо чаще наблюдаются случаи гипертрофии и недостаточности. При гипертрофии яичники обычно ненормально увеличены и имеют неровную поверхность, а в их ткани развиваются маленькие цисты. Наиболее часто такие яичники встречаются у многорожавших женщин. Гистологическое исследование показывает, что в таких усиленно функционирующих яичниках примордиальные фолликулы и развивающиеся из них граафовы пузырьки, располагаясь поверхностно, окружены незначительным количеством интерстициальной ткани. Недостаточность развития интерстициальной ткани и близость фолликулов к поверхности создают возможность легкого разрыва фолликулов, а следовательно и более значительного, чем в норме, образования желтых тел. Является ли гипертрофия яичника результатом гиперфункции передней доли гипофиза, остается пока невыясненным.

При недостаточном развитии яичники малы, поверхность их гладкая, с едва заметными граафовыми пузырьками. На разрезах можно убедиться в недостаточном количестве примордиальных фолликулов, а граафовы пузырьки почти никогда не достигают зрелости. Желтые тела присутствуют в виде остатков, но зато обильно развивается интерстициальная ткань, обнаруживающая усиленную секрецию.

Из других пороков развития упомянем также и случаи задержки дальнейшей дифференцировки яичников, происходящие, как думает Гудаль, главным образом вследствие изменения кровоснабжения развивающегося органа, могущего произойти в утробном периоде жизни. Во всех этих случаях оба яичника характеризуются присутствием трубок или тяжей, состоящих из клеток зародышевого эпителия, иногда расчлененных на маленькие отдельности, а иногда образующих цисты. Интерстициальная ткань развита весьма скудно и скорее напоминает соединительную волокнистую ткань. Никаких следов секреции или овогенеза обнаружить не удается.

Наиболее часты случаи выпадения функций яичников в результате их перерождения при гонококковой и туберкулезной инфекциях. При резких поражениях яичники увеличиваются, делаются отечными, в их ткани развиваются инфильтраты и после полного поражения фолликулярного аппарата и его дегенерации фиброзно перерождаются. Часто наблюдаются поражения яичников и при септических заболеваниях, например при скарлатине; в этих случаях в яичниках наступает атрофия паренхимы, влекущая за собой и атрофию генеративного аппарата.

В заключение упомянем также о геморрагиях, нередко наблюдаемых в тканях яичников при различных острых воспалительных процессах и лихорадке. Они могут развиваться и самостоятельно, но причина их появления еще не выяснена. Обычно описывают кровоизлияния двух родов: кровоизлияние в оставшееся желтое тело с экстравазатом в перитонеальную стенку или же диффузное кровоизлияние с проникновением крови во все ткани яичника. В этом случае в результате кровоизлияния гибнут все граафовы пузырьки, так как кровь проникает в их полости и разрушает развивающееся яйцо. После геморрагии наступает задержка нормальной функции, в дальнейшем восстанавливающейся до нормы.

Влияние фолликулина на половой аппарат и вторичные половые признаки. Между состоянием полового аппарата (матки, влагалища, труб) и созреванием фолликулов имеется определенная зависимость. Выяснение этой зависимости привело к открытию женского полового гормона и к установлению его роли в развитии вторичных половых признаков. Уже в свое время клинические наблюдения над кастрированными в силу тех или иных причин женщинами и над кастрированными животными показали, что после удаления обоих яичников течка и менструации прекращаются навсегда. Более подробный анализ посткастрационных изменений вскрыл ряд весьма интересных зависимостей. Так, оказалось, что после кастрации половозрелого животного не только выпадают циклические процессы в половых органах, но происходит их обратное развитие до инфантильной стадии. Это особенно сказывается на матке, уменьшающейся до небольших размеров.

Еще больший эффект получается, если кастрация была произведена до наступления половой зрелости. У таких животных изменяется не только половой аппарат, кастрация сказывается на внешнем виде животного. Кастрированные курочки (Пезар, Завадовский) приобретают вид каплуна (рис. 120), а молодые самки млекопитающих приближаются к «нейтральному типу», по внешнему виду сходному с мужским кастратом. Описанные изменения проявляются, однако, только в том случае, если кастрация была полной. При оставлении хотя бы очень небольшой части яичника приостановка циклических процессов бывает только временной. Одностороннее удаление не оказывает на организм, повидимому, никакого влияния, так как оставленный яичник или часть его (если окружающие ткани или сам яичник не подвергались травме или не поражены каким-либо заболеванием) быстро гипертрофируется и в нем начинается развитие фолликулов, причем у лабораторных животных по наблюдениям многих исследователей количество созревающих фолликулов не отличается от нормы.

Укажем еще на одно интересное обстоятельство. При удалении яичника у беременных самок животных, если яичник удаляется в первые месяцы беременности, всегда происходит выкидыш; но при удалении яичников во вторую половину беременности выкидыша уже не происходит, и плод развивается нормально. Таковы последствия кастрации.

Для того чтобы доказать их зависимость от веществ, выделяющихся тканями яичника, необходимо было поставить соответствующие эксперименты. Таким основным экспериментом в эндокринологии является замещение недостающей функции путем пересадки ткани соответствующего органа. Первые удачные опыты с пересадкой яичников у человека и млекопитающих были проделаны Моррисом (1895) и Кнауером (1900). Как показали эти исследователи, после пересадки ткани яичников посткастрационные изменения постепенно начинают исчезать — матка разрастается, появляются циклические изменения слизистой и т. д.

Со времени этих исследований пересадка прочно вошла в эндокринологический эксперимент, и в настоящее время ее техника настолько разработана, что пересадить животному яичник считается делом весьма несложным. Лучше всего удается пересадка яичников тому же животному, но так же хорошо приживаются и яичники, взятые от другого животного того же вида, при условии если пересадку производить в то же место, где лежал яичник. Менее удачными в смысле дальнейшего эффекта бывают трансплантаты в мышцу; при пересадке в полость брюшины уже не удается получить никаких стойких результатов, так как трансплантат быстро рассасывается.

В случае удачной пересадки наступает быстрая васкуляризация тканей имплантата, и, если вокруг него образовалась соединительнотканная капсула, имплантат может сохраняться в месте пересадки годами.

Гистологическое исследование обнаруживает и созревание фолликулов и образование желтых тел. Другими словами, пересаженный яичник некоторое время (иногда, впрочем, весьма короткое) будет функционировать нормально. Однако надо иметь в виду, что хорошие результаты получаются только в тех случаях, если животное было предварительно полностью кастрировано (Занд, Липшюц). Если же остаются кусочки яичников, то трансплантат приживается тем хуже, чем больше ткани яичника осталось у опытного животного. Обычно у таких неполных кастратов пересаженные яичники атрофируются, так как фолликулы не испытывают преждевременной атрезии.

Итак, если после пересадки происходит восстановление инволюировавших труб, влагалища и матки, если возобновляется течка и возвращается половое влечение, не говорит ли это о том, что все эти явления зависят от каких-то специфических веществ, выделяемых яичником, его половых гормонов? Если это так, то перед эндокринологами вставала задача—выделить эти гормоны из тканей яичника.

После работ Маршаля, Ашнера, Штейнаха, Фельнера и Исковеско, показавших, что вытяжка из яичника действует на кастрированных самок так же, как трансплантаты, было приступлено к выделению гормональных начал в чистом виде. Для выделения были разработаны различные методы, с помощью которых удалось получить активный препарат, который был назван фолликулином или женским половым гормоном. В дальнейшем было найдено, что женский половой гормон можно выделить не только из сока фолликулов, значительные количества его всегда содержатся в плаценте и в моче беременных женщин и животных. По своему гистофизиологическому действию вещества, выделенные как из яичников, так и из мочи, ничем не отличались от простых вытяжек, полученных из яичников. Практически весьма ценным было открытие фолликулина в моче, что дало возможность выделить его в большом количестве и исследовать его химически. Эта задача была решена Бутенандтом и Марианном, которые получили активное начало в чистом кристаллическом виде и определили его основные свойства; оказалось, что фолликулярный гормон представляет гидрированное производное фенантрена, по своей химической формуле весьма близкое к стеринам и желчным кислотам. Дальнейшие исследования показали, что фолликулярный гормон встречается в нескольких изомерных формах, отличающихся своей активностью (Бутенандт, Швенк, Лекер, Марианн и др.).

Однако сейчас мы еще не можем сказать ничего определенного о значении для женского полового цикла и развития вторичных половых признаков недавно выделенных шести изомеров. Весьма возможно, что они представляют только варианты одного и того же типа, получающиеся при их выделении. Но так как все они в той или иной степени обладают способностью вызывать течку (эструс), они получили название эстринов или эстрогенных веществ.

Не касаясь вопросов, связанных с определением действия того или иного изомера эстрина, мы остановимся в дальнейшем только на тех гистофизиологических изменениях, которые наблюдаются в тканях и органах половой системы при введении животным фолликулина.

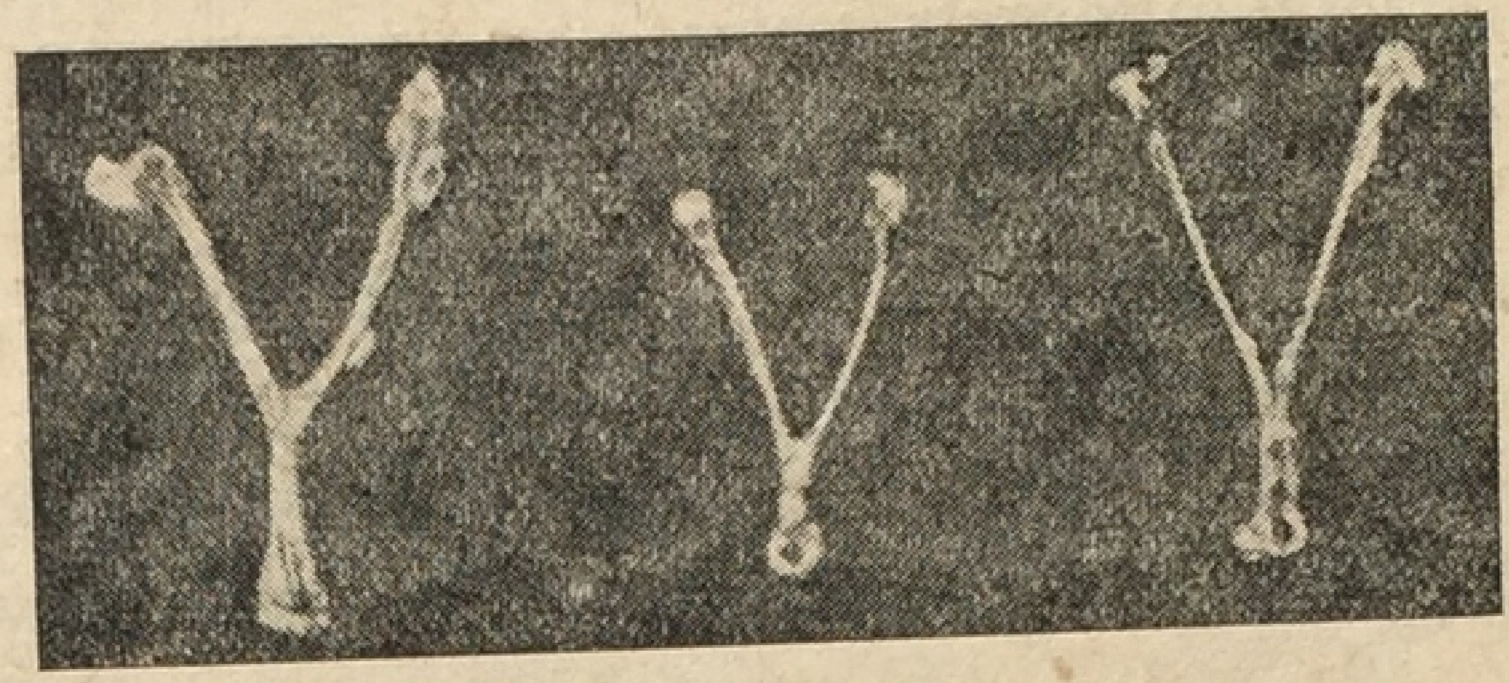


Рис. 109. Матка инфантильных мышей после введения неспецифического экстракта (по Цондеку).

После разового или двух-трехкратного введения фолликулина кастрированные самки уже через 100 часов обнаруживают состояние эструса. Их наружные половые органы уплотняются, влагалище открывается, а на мазках появляются чешуйки. Гистологическое исследование позволяет установить: 1) что слизистая влагалища утолщена и ее верхние слои состоят из ороговевших клеток и 2) что матка значительно увеличена, красно-фиолетового цвета и содержит секрет с большим количеством лейкоцитов; в ее слизистой появляются изменения желез, характерные для течки.

Длительные инъекции вызывают у кастратов состояние длительной или перманентной течки, что и отмечается в мазках, содержащих исключительно чешуйки ороговевших клеток.

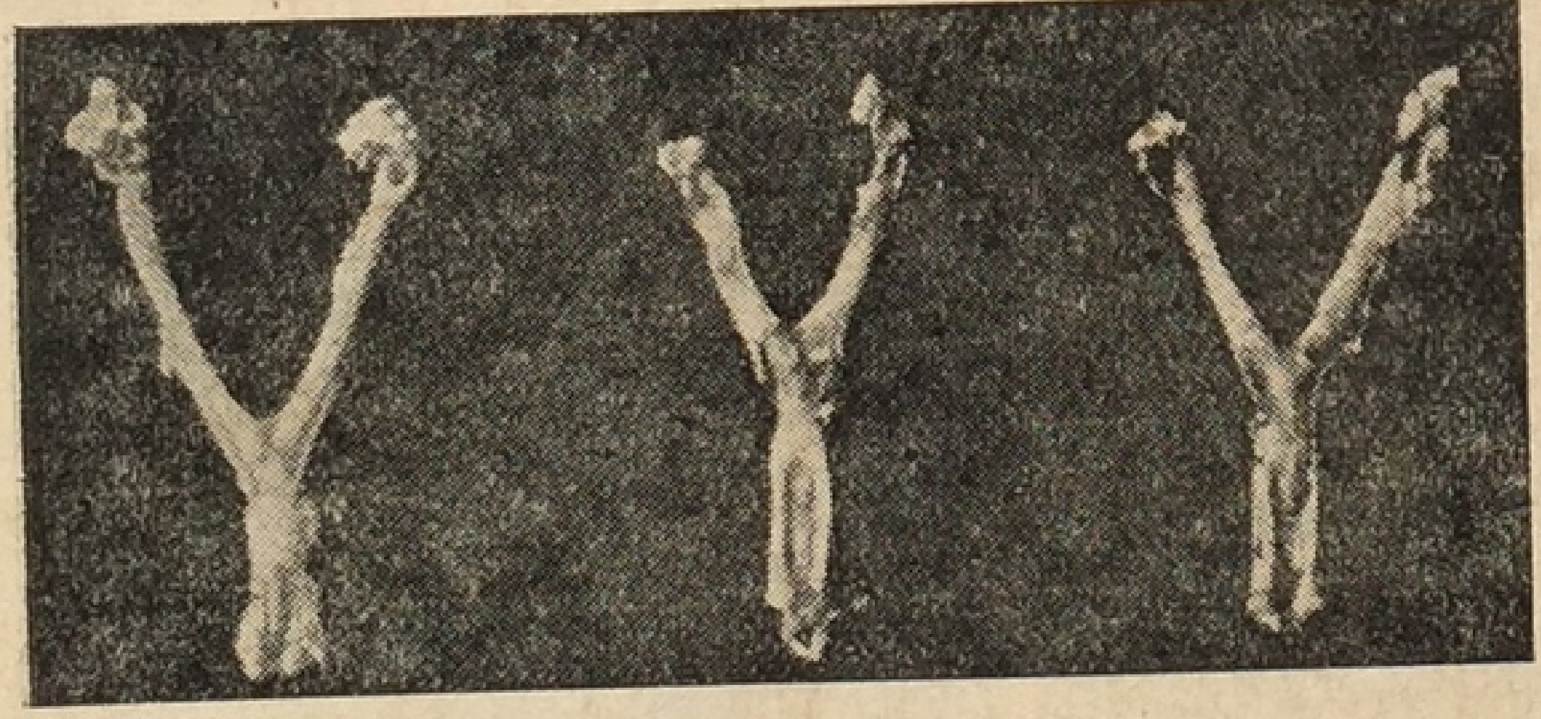


Рис. 110. Матка инфантильных мышей после введения фолликулина.
Матка значительно увеличена.

Разовое введение фолликулина спустя 80 часов, прошедших с момента введения, вызывает состояние преждевременной течки. Матка значительно увеличивается (у крыс в 4 раза по сравнению с контролем); ее слизистая обнаруживает те же изменения, которые были описаны у кастрированных самок, а в слизистой влагалища сейчас же начинается ороговение. Продолжительное введение (14 дней и больше) вызывает значительную гиперемию матки, доходящую до того, что она делается фиолетового цвета и ее просвет заполняется секретом. При вскрытии инфантильной крысы, получавшей фолликулин, половой аппарат по своему развитию и величине ничем не отличается от полового аппарата половозрелых животных (рис. 109 и 110).

Но в то же время гистологическое исследование яичников животных, у которых вызвано раннее половое созревание, показывает, что яичники почти не изменились по сравнению с контролем. Следовательно, ускоренного созревания фолликулов не произошло; больше того, часть их обнаруживает признаки несомненной дегенерации; интерстициальная же ткань остается на той же стадии развития и не подвергается каким-либо измениям[1]. (рис. 111) Эти гистологические наблюдения позволяют сделать одно очень важное заключение: фолликулин на созревание фолликулов не оказывает влияния.

У половозрелых животных введение небольших доз фолликулина вызывает сейчас же состояние течки, а при длительном введении или же при введении больших доз, так же как и у кастратов, течка делается перманентной. На яичники у половозрелых животных фолликулин тоже не оказывает никакого действия. Совсем обратный эффект мы имеем у стареющих животных. У стареющих самок мышей с прекратившейся течкой после разовой инъекции фолликулина не только вновь возобновляется течка, но и устанавливается опять правильное чередование ее циклов. Характерно, что это возвращение циклов у стареющих животных наблюдается и при трансплантации им яичников, взятых от молодых животных. Штейнах думал, что этим путем мы вызываем «омоложение» организма. В свете современных данных это оказалось, однако, не совсем так. Никакого «омоложения» после имплантации по существу не происходит, так как фолликулин, внесенный вместе с имплантатом, не вызывает созревания фолликулов. Если же в стареющем яичнике, в котором созревание фолликулов приостановилось, появляются вновь созревшие фолликулы, то его активация обязана действию каких-то других агентов. Как мы увидим дальше, этими агентами являются гонадотропные вещества, выделяемые гипофизом, а фолликулин действует, повидимому, возбуждающе на выбрасывание в кровь этих гонадотропных субстанций.

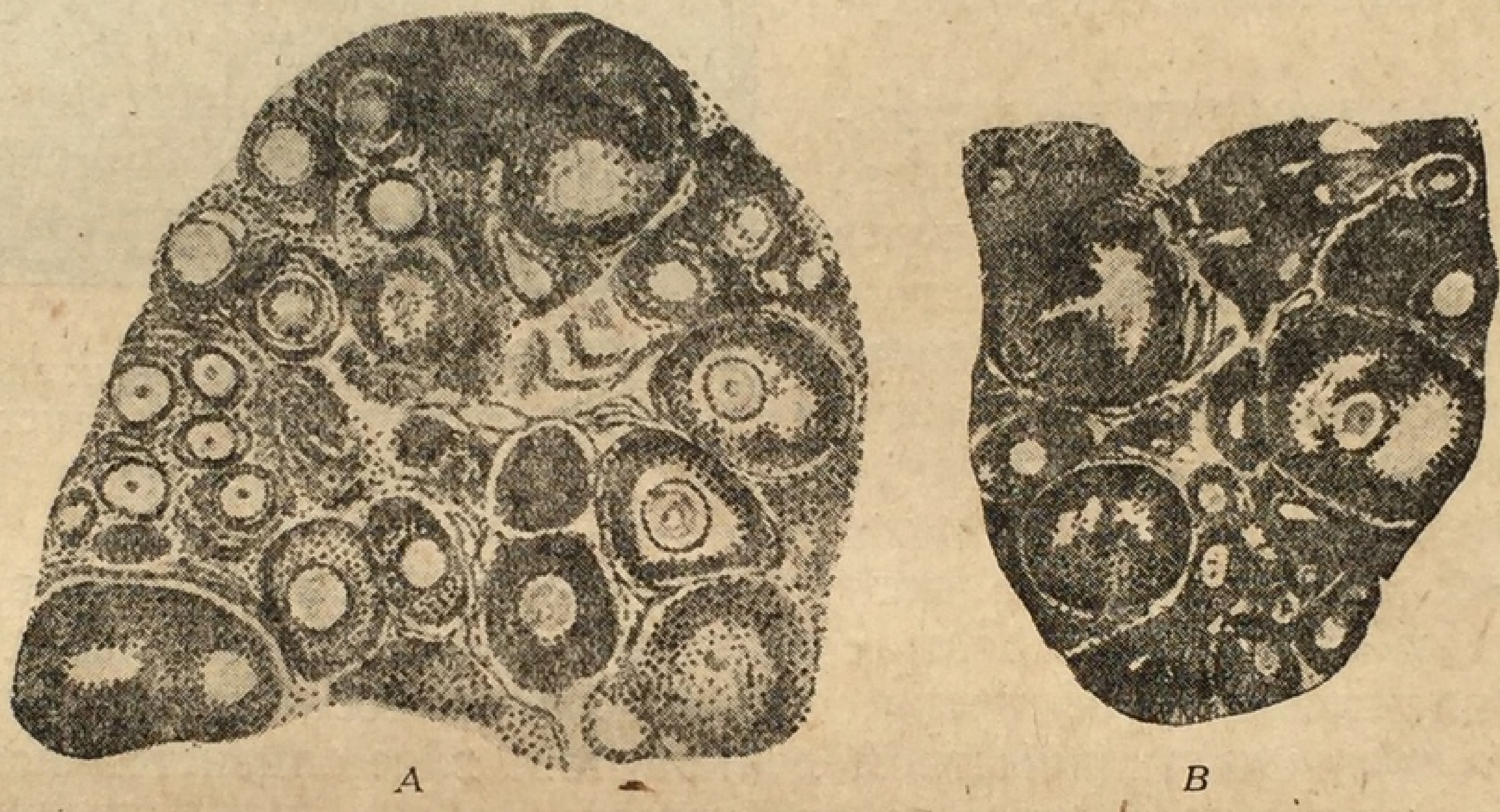


Рис. 111. *A*—яичник нормальной инфантильной мышки 11 г веса; *B*—яичник инфантильной мышки, предварительно приведенный в течку введением фолликулина. По сравнению с контролем (*A*) никакого отличия обнаружить не удается.

Цондеку удалось провести опыт с действием фолликулина и на слизистую матки женщины. У кастрированной особы было произведено гистологическое исследование слизистой влагалища (полученной путем биопсии), которое показало, что слизистая пришла в состояние покоя (рис. 112—*A*). Затем было исследовано состояние слизистой после введения фолликулина. На препаратах можно было видеть, как последовательно развертывались изменения слизистой, в конце концов пришедшей в состояние типичной пролиферативной фазы (рис. 112—*B*), однако без возбуждения секреторного процесса в ее клетках.

---

[1] Имеются указания, что инфантильные мыши, получавшие инъекции фолликулина, растут быстрее; однако эти опыты нуждаются в дальнейшей проверке.

Эти наблюдения и сравнения их с изменениями слизистой у животных позволили сделать весьма важное заключение о действии фолликулина. В самом деле, как у животных, так и у человека фолликулин вызывает пролиферацию слизистой матки и влагалища, в результате которой развиваются железистые структуры. Но дальнейших изменений в клетках, ведущих к возбуждению секреторной деятельности и к образованию из желез складок и полипозных разрастаний, характерных для прегравидного состояния, в котором слизистая готова для восприятия плода, под влиянием фолликулина не происходит. Следовательно, фолликулин, вырабатываемый в созревающих фолликулах, является гормоном только пролиферационной фазы, действующим на перестройку слизистой. Чтобы эту перестроенную слизистую привести в активное состояние, нужны, очевидно, другие гормоны, вырабатываемые тоже в яичнике. Уже в свое время Пренан, Моршаль и др. высказывали предположение, что желтое тело имеет большое значение для нормального течения циклов, особенно при беременности, так как его обратное развитие совпадает с овуляцией. Действительно, опыты, произведенные на различных животных, показали, что после удаления из яичника желтого тела (Леб и Гамлюнд и др.) у морских свинок и коров ускоряется наступление ближайшей овуляции. Далее Леб, Корнер и Аллен могли убедиться, что только под влиянием желтого тела слизистая матки способна превращаться в decidua, другими словами, слизистая приобретала свойства, облегчающие фиксацию оплодотворенного яйца и дальнейшее его развитие.

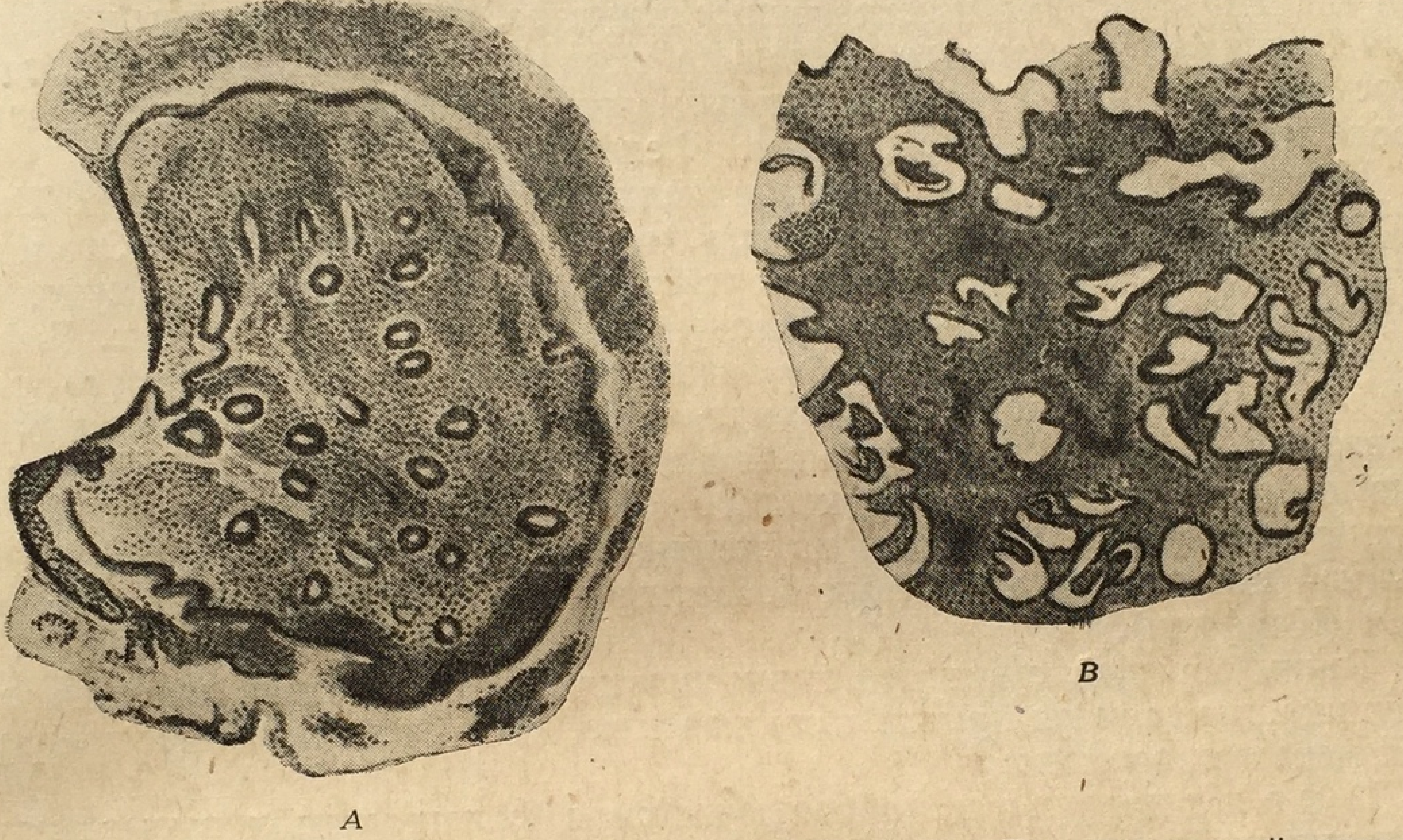


Рис. 112. *А*—слизистая матки кастрированной женщины. Биопсированный кусочек. Типичная стадия покоя; *В*—слизистая матки кастрированной женщины после введения фолликулина. Железы в стадии начинающейся секреции (из Цондека).

Не менее существенное значение играет желтое тело и при беременности. Так, у кроликов после удаления желтого тела в первую половину беременности происходит выкидыш, а вслед за ним и обратное развитие гипертрофированной матки. Это гипертрофированное состояние матки можно, однако, задержать, если беременному животному, лишенному яичника, пересадить желтое тело, взятое от беременных животных (Френкель); у небеременных самок можно тоже вызвать усиленное разрастание слизистой матки, если вводить им вытяжки из желтых тел.

Таким образом эти опыты показали, что наличие желтого тела, с одной стороны, задерживает овуляцию, а следовательно и течку, а с другой—оно необходимо для окончательной пременструальной перестройки слизистой. Опыты с вытяжками давали достаточное подтверждение этим находкам; поэтому в настоящее время считается, что желтое тело выделяет два гормона: один—препятствующий течке (Папаниколау, Глей, Паркес, Белларби), а другой—подготовляющий слизистую к беременности. За последние годы гормон, подготовляющий слизистую к беременности, удалось выделить и в чистом виде—сперва у животных (Корнер и Аллен, Тернер и др.), а недавно и у человека (Пратт); назван этот гормон в чистом виде прожестином[1]. Но кроме этого гормона из желтого тела могут быть выделены и эстрогенные вещества. Прожестин—весьма активный препарат и вызывает настолько типичную подготовку слизистой к беременности, что с его помощью можно вызвать беременность даже после кастрации (Клаубер, Кнаус, Фельс и др.).

Интересно отметить, что гормон желтого тела по исследованиям Штейнаха и Куна может, повидимому, переходить в мужской гормон. Это предположение весьма вероятно и подтверждается обнаружением мужского гормона в моче нормальных и беременных женщин (Вомах и Кох, Динчемонс и Локер). Сравнительно недавно активные начала желтого тела выделены Фельсом, а затем Бутенандтом в кристаллически чистом виде. Оказалось, что это ненасыщенный дикетон. При введении животным он вызывает все типичные для желтого тела превращения слизистой матки. Кроме выделения препарата из желтых тел Бутенандт выделил аналогичный препарат и из соевых бобов, при проверке оказавшийся активным (Кауфман).

Таким образом, суммируя наши знания об эндокринной деятельности яичника, мы должны притти к заключению, что яичник выделяет по крайней мере три гормона:

1) фолликулин, образующийся в фолликулах и вызывающий явления пролиферации слизистых матки и влагалища;

2) прожестин, или лютеин, разрешающий секреторную функцию слизистой, которая тем самым подготовляется к восприятию яйца. Одновременно для многих животных этот гормон необходим для нормального протекания беременности;

3) гормон, задерживающий овуляцию и образование фолликулина.

Первый гормон образуется при развитии фолликул клетками theca, два вторых—клетками granulosa при окончательном формировании желтого тела (Цондек).

Однако, принимая это последнее положение Цондека о связи гормонов с определенными клетками, мы не можем считать его доказанным. В этом направлении нужны дальнейшие исследования.

ЯИЧКИ (TESTES)

Анатомия

Мужские половые железы, или семенники, представляют парные тела яйцевидной формы, несколько сдавленные с боков, с выпуклой голубоватой поверхностью. Развиваются семенники в полости брюшины—там же, где и яичники. В дефинитивном состоянии они могут или остаться в полости брюшины (грызуны, насекомоядные, некоторые обезьяны)[1], или же могут опускаться кзади и вниз, выходя из полости брюшины и помещаясь в особом мешке, именуемом мошонкой (scrotum) и представляющем у млекопитающих гомолога больших губ самки (сумчатые, копытные, хищники, ластоногие, большинство приматов, человек). Процесс опускания семенников—явление весьма сложное, обусловленное главным образом тем, что связка, идущая от стенки семенника к стенке мошонки, отстает в росте и таким образом увлекает семенник в мошонку. При своем опускании семенники увлекают в мошонку и перитонеальную связку выстилки брюшины, в которой они помещаются до опускания. В этой связке, образующей одну из оболочек семенника, они и помещаются; следовательно, полость мошонки является продолжением полости тела.

---

[1] Выпускаемый в продажу лутеокрин или недеятелен, как и большинство препаратов, добываемых из желтого тела, или же содержит в себе еще и эстрогенные вещества.

У вполне развитого самца величина семенников вариирует у каждого животного, а у насекомоядных и грызунов они могут, кроме того, периодически набухать. У взрослого человека после наступления половой зрелости величина их в среднем такова: длина 4,5 см, толщина 2,5 см, вертикальный диаметр 3 см, вес от 15 до 25 г. После опускания в мошонку семенники одеты шестью оболочками, из которых две считаются собственными оболочками семенников—это так называемая серозная и белковая оболочки. Серозная оболочка представляет выстилку брюшной полости и поэтому ничем по своему строению не отличается от серозных оболочек вообще.

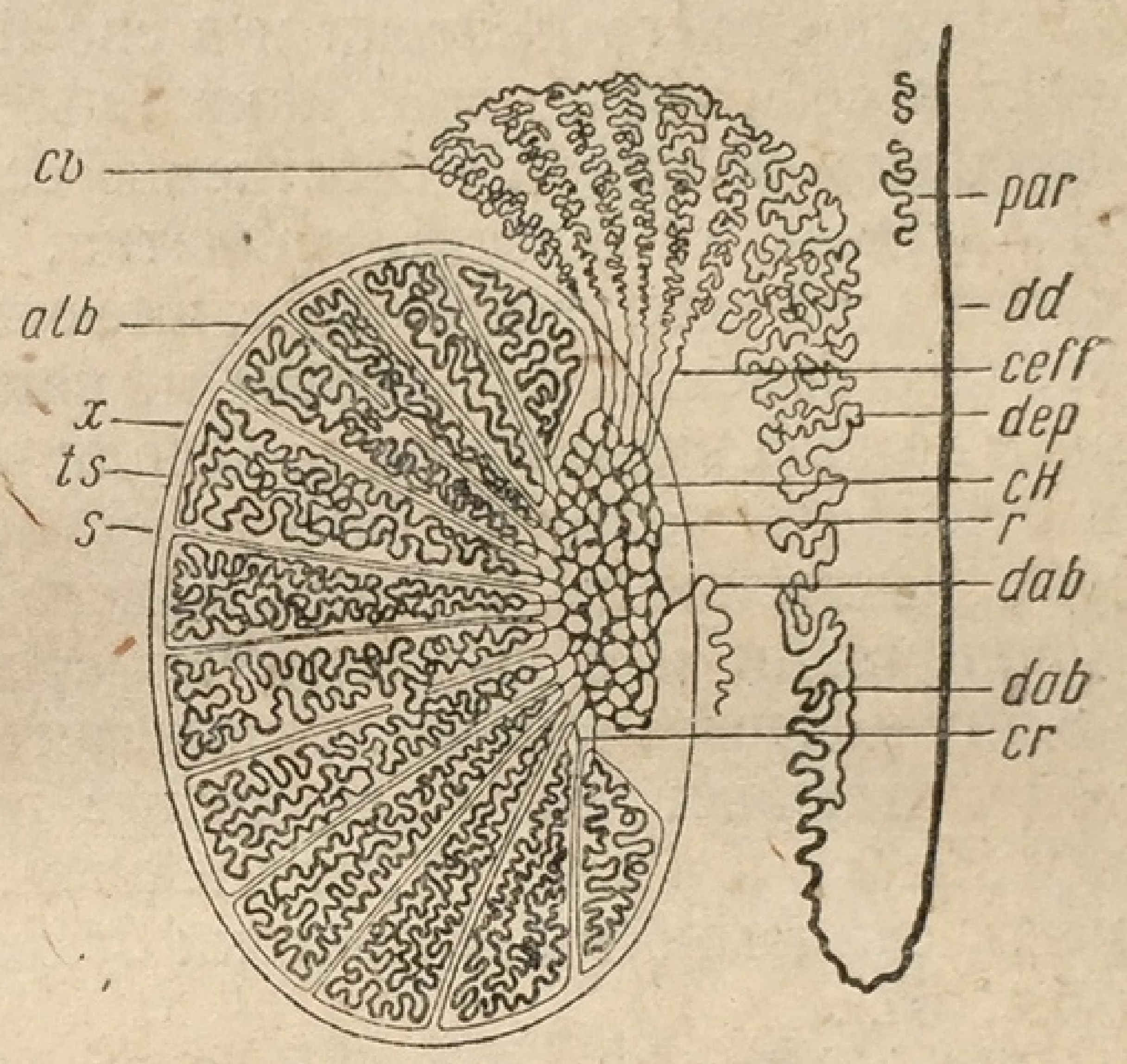


Рис. 113. Схема строения семенника и выносящих протоков.

S — междольчатые перегородки семенника; *ts*—семенные трубочки; *x*—соединение между семенными трубочками различных долек; *alb*—tunica albuginea; *cv*—coni vasculosi; *par*—парадидимис; *dd*—ductus deferens; *ceff*—canaliculi efferentes; *dep*—ductus epididymis; *cH*—гайморово тело; *r* — сплетение; *dab* — ductuli aberrantes; *cr*—прямые канальцы.

Под этой серозной оболочкой, покрывая всю поверхность семенника, располагается хорошо сращенная с подлежащей тканью белковая оболочка (tunica albuginea testiculi), покрывающая семенники со всех сторон и состоящая из плотной соединительной ткани, довольно богатой эластическими волокнами (рис. 113). Самый наружный слой белковой оболочки весьма плотен, а внутренний, прилегающий к железе, более разрыхлен благодаря обилию проникающих сюда сосудов[2]. На заднем крае семенной железы эта оболочка образует трехугольную складку, вдающуюся в паренхиму железы и называемую гайморовым телом, или средостением яичка (mediastinum testis). От него во все стороны расходятся веерообразно тонкие соединительнотканные, местами прерывающиеся пластинки или перегородки (septula testis), соединяющие средостение с белковой оболочкой, покрывающей поверхность яичка. Между этими складками располагается ткань семенной железы или ее паренхима, состоящая из долек, которые имеют конусовидную форму и своими верхушками сходятся по направлению к средостению. Каждая долька состоит из двух или даже более семенных канальцев, которые соединяются, перевиваясь друг с другом, отчего и называются извитыми семенными канальцами, и промежуточной соединительной ткани, располагающейся между канальцами. Подходя к вершине дольки, извитые канальцы или трубочки соединяются между собой и образуют прямые канальцы, входящие в средостение железы и дающие здесь сеть семенной железы (rete testis) (сеть Галлера).

---

[1] Надо иметь в виду, что это явление, повидимому, вторичного порядка. Есть все основания предполагать, что у предков этих животных происходило опускание семенников в мошонку.

[2] У некоторых животных (лошадей) в этой оболочке развиваются даже и мышечные волокна.

Из этой сети выходит приблизительно до 12 свободных выносящих канальцев, которые прободают белковую оболочку и вступают в головку придатка яичка (epididymis) (рис. 113).

Придаток представляет длинную, многократно и многообразно извитую трубку, сращенную рыхлой соединительной тканью в плотную массу, располагающуюся на семенной железе в виде шапки, сдвинутой к ее заднему краю.

По своему функциональному значению придаток является началом семявыносящего протока и в своей головной части на ее вершине принимает в себя отводящие канальцы семенной железы. От хвостовой части придатка начинается собственно семявыносящий проток (ductus deferens). Начавшись от хвоста придатка, семявыносящий проток продолжается дальше и у млекопитающих, имеющих мошонку, входит в состав так называемого семенного канатика и, наконец, через наружное отверстие пахового канала входит в него. Выйдя через внутреннее устье пахового канала в брюшную полость, семявыносящий проток располагается под брюшиной, выстилающей стенки малого таза, дальнейшим ходом пересекает мочеточники и сближается по средней линии со своей парой, подходя ко дну мочевого пузыря. Прилегая к стенкам пузыря, семявыносящие протоки отделяют кнаружи слепые отростки, называемые семенными пузырьками. В дальнейшем, прободая ткань предстательной железы, семявыносящие протоки открываются в мочеиспускательный канал (рис. 67).

Мы не будем здесь подробно описывать внешнюю анатомию семенных пузырьков и предстательной железы. Эти органы не являются эндокринными. Отметим только то немногое, что будет необходимо для дальнейшего изложения.

Каждый семенной пузырек представляет тело продолговатой формы с ясно заметной бугристостью. Бугристость его обусловлена развивающимися при его росте мешковидными расширениями его стенок. Величина их значительно варирует в зависимости от состояния эндокринной функции семенных желез. Нижний конец семенного пузырька соприкасается с предстательной железой и переходит в выносящий проток пузырька, сливающийся с протоком семенной железы в семявыносящий канал.

Предстательная железа (prostata) представляет собой довольно твердое образование; у приматов и млекопитающих она имеет форму каштана и располагается под дном мочевого пузыря. У человека предстательная железа играет роль запирательной мышцы для уретры и мочевого пузыря, и, кроме того, она выделяет белковую жидкость своеобразного запаха, примешивающуюся к семени при его эйякуляции. Выводные протоки отдельных долек железистой ткани, входящей в состав железы, весьма малы (микроскопической величины). Они открываются на слизистой мочеиспускательного канала многочисленными отверстиями. В мочеиспускательный канал открываются также и так называемые бульбоуретральные железы (железы Купера). Эти весьма небольшие бугристые тела (у человека величиной с горошину) располагаются по средней линии в жировой клетчатке на мышцах промежности позади мочеиспускательного канала. Функциональное значение их до сих пор неясно (рис. 67).

Яички снабжаются кровью из a. spermatica interna. Разветвления этой артерии проникают в hilus яичка как со стороны средостения, так и через сосудистую оболочку. Проникая в яичко, они распадаются на мелкие артерии, распределяющиеся по перегородкам семенной железы, и внутри каждой дольки отдают от себя густую сеть капилляров, оплетающую семенные канальцы. От этой сети берут начало венозные веточки, которые сливаются в мелкие вены, идущие параллельно артериям. Хорошо развит и лимфатический аппарат железы. Лимфатические капилляры оплетают со всех сторон семенные канальцы и, сливаясь у поверхностных слоев, образуют располагающееся под белковой оболочкой лимфатическое сплетение.

Что касается иннервации, то здесь мнения различных исследователей расходятся. В соединительной ткани яичка заложено нервное сплетение, от которого отходят веточки, идущие главным образом по сосудам. Некоторые исследователи считают, что отходящие от сплетения волоконца с варикозными утолщениями проникают в канальцы и могут быть найдены между спермиогенными клетками. Подобные наблюдения весьма интересны, но нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Гистологическая структура

Как указывалось выше, семенная железа состоит из семенных канальцев и соединительной ткани, заполняющей промежутки между ними.

Семенные канальцы (рис. 114) развиваются из зачаткового эпителия, в состав которого входят и первичные половые клетки. К наступлению половой зрелости половые клетки обособляются от эпителия и, размножаясь, дают начало сперматогониям, а из эпителия формируется стенка канальца. Эпителиальные клетки, образующие стенку канальца, отличаются сравнительно большими размерами своих ядер; укреплены они на базальной мембране, развивающейся, повидимому, за счет уплотнения окружающей канальцы соединительнотканной оболочки, в состав которой входят и эластические волокна, придающие ей плотность и упругость.

В дефинитивном семеннике эпителиальные клетки, образующие стенки канальцев, настолько тесно прилежат друг к другу своей протоплазмой, что создают впечатление единого, или синцитиального, слоя. Клетки эти называются фолликулярными, или клетками Сертоли. В образовании половых клеток они никакого участия не принимают. Первичные половые клетки, или сперматогонии, располагаются как между клетками Сертоли, так и поверх их; они отличаются более мелкими, богатыми хроматином ядрами и довольно резко очерченными границами протоплазматического тела. С наступлением половой зрелости сперматогонии начинают энергично размножаться, являясь тем исходным материалом, из которого образуются сперматозоиды.

Процесс развития из сперматогониев вполне сформированных сперматозоидов называется сперматогенезом. Сперматогенез разделяется на четыре хорошо выраженных периода: 1) период размножения, 2) период роста, 3) период созревания и, наконец, 4) период формирования. В семеннике, находящемся в активном состоянии, все эти периоды сперматогенеза могут быть легко установлены на гистологических препаратах. В первом периоде происходит размножение сперматогоний,—в результате количество их значительно увеличивается. Во втором периоде сперматогонии прекращают размножаться и начинают расти, причем увеличивается в размерах не только протоплазма, но и ядро. Одновременно в ядре начинает проявляться ряд весьма сложных изменений, в результате которых после конъюгации хромосом образуются так называемые тетрады. Клетки этого периода называются сперматоцитами первого порядка (рис. 114 и 115).

В последующем периоде созревания сперматоциты первого порядка начинают делиться два раза подряд, причем ядро их после каждого деле-

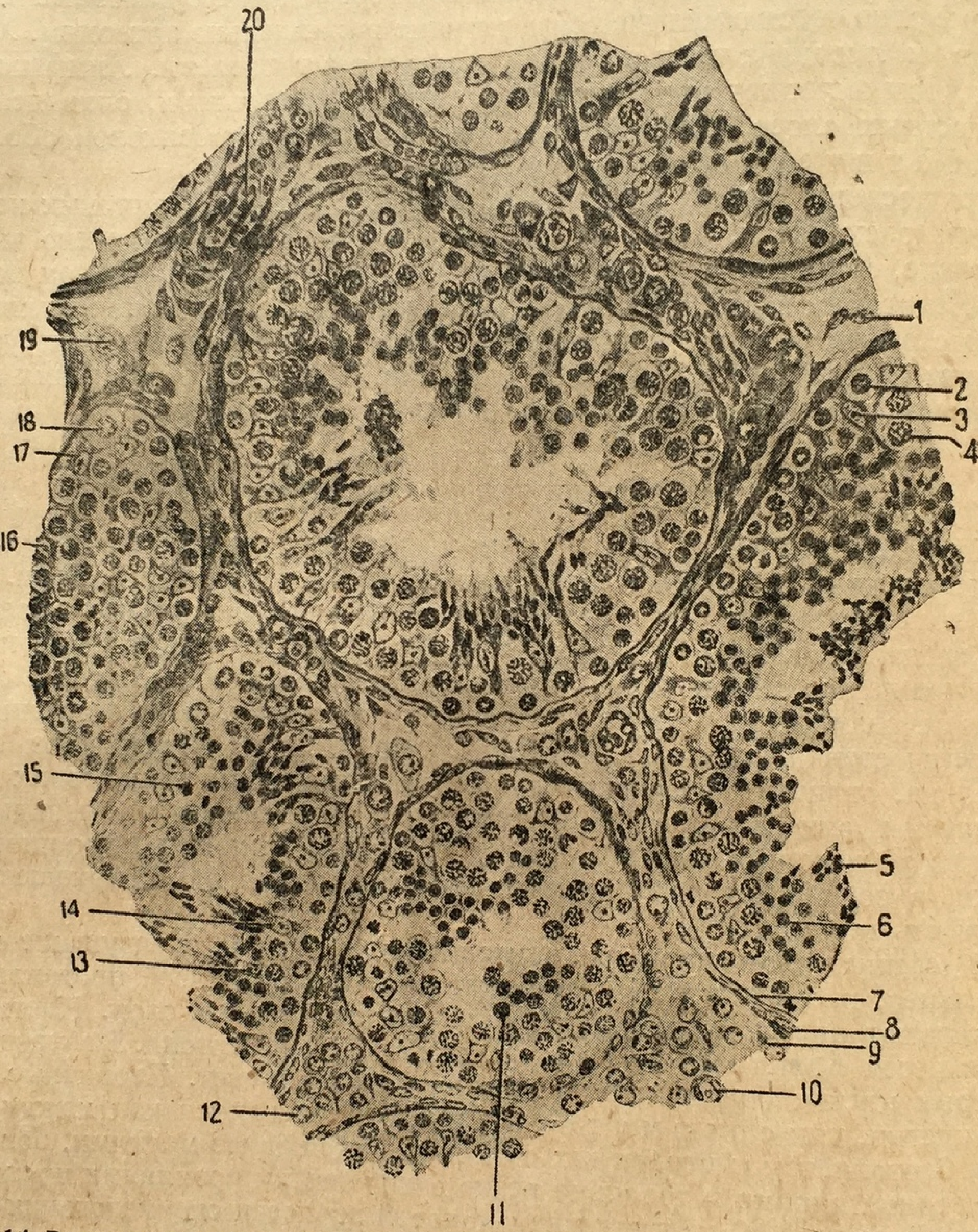


Рис. 114. Разрез через семенник человека при небольшом увеличении. В отдельных трубочках различные стадии сперматогенеза.

2—18—сперматогонии; *3*—первичные сперматоциты; *4—15*—митоз первичного сперматоцита; *11*—вторичные сперматоциты; *6*—сперматиды; *5*—готовые спермии; *16—17*—клетки Сертоли; *13—14*—клетки Сертоли с пучком сперматозоидов; *9—12—19*—интерстициальные клетки; *10—20*—кровеносный сосуд; *1*—клетки обычной соединительной ткани; *8*—клетка пластинчатой соединительной ткани в стенке канальца; 7—базальная мембрана (из Максимова).

ния не приходит в состояние покоя. Это очень короткие по времени стадии деления, отличающиеся на препаратах тем, что митоз носит несколько рудиментарный характер. Маленькие хромосомы в виде небольших зерен хроматина, не расщепляющиеся по длине, кажутся как бы сжатыми окружающей средой. Таким образом, в результате первого деления сперматоцита получаются две клетки—две пресперматиды, или сперматоциты второго порядка, а в результате последующего деления каждого сперматоцита второго порядка—две сперматиды. Всего, следовательно, из каждого сперматоцита первого порядка образуется 4 сперматиды. Процессы, протекающие в ядре этих стадий, ведут к уменьшению числа хромосом ровно в два раза. Сперматиды, получившие половинное количество хромосом, уже не делятся, а начинают постепенно превращаться в сперматозоиды. Протоплазма их выпячивается, отчего вся клетка удлиняется, с одной стороны появляется жгутик, ядро уплотняется и образует головку спермия. В этой стадии формирования, которая занимает довольно значительный отрезок времени, развивающиеся сперматозоиды присоединяются к выпячивающимся в просвет канальца клеткам Сертоли, прилипая к их протоплазме и даже погружаясь в нее своими головками. При превращении сперматид в спермии, под влиянием выделенных ими продуктов обмена, за счет клеток сертолиева синцития происходит обра-

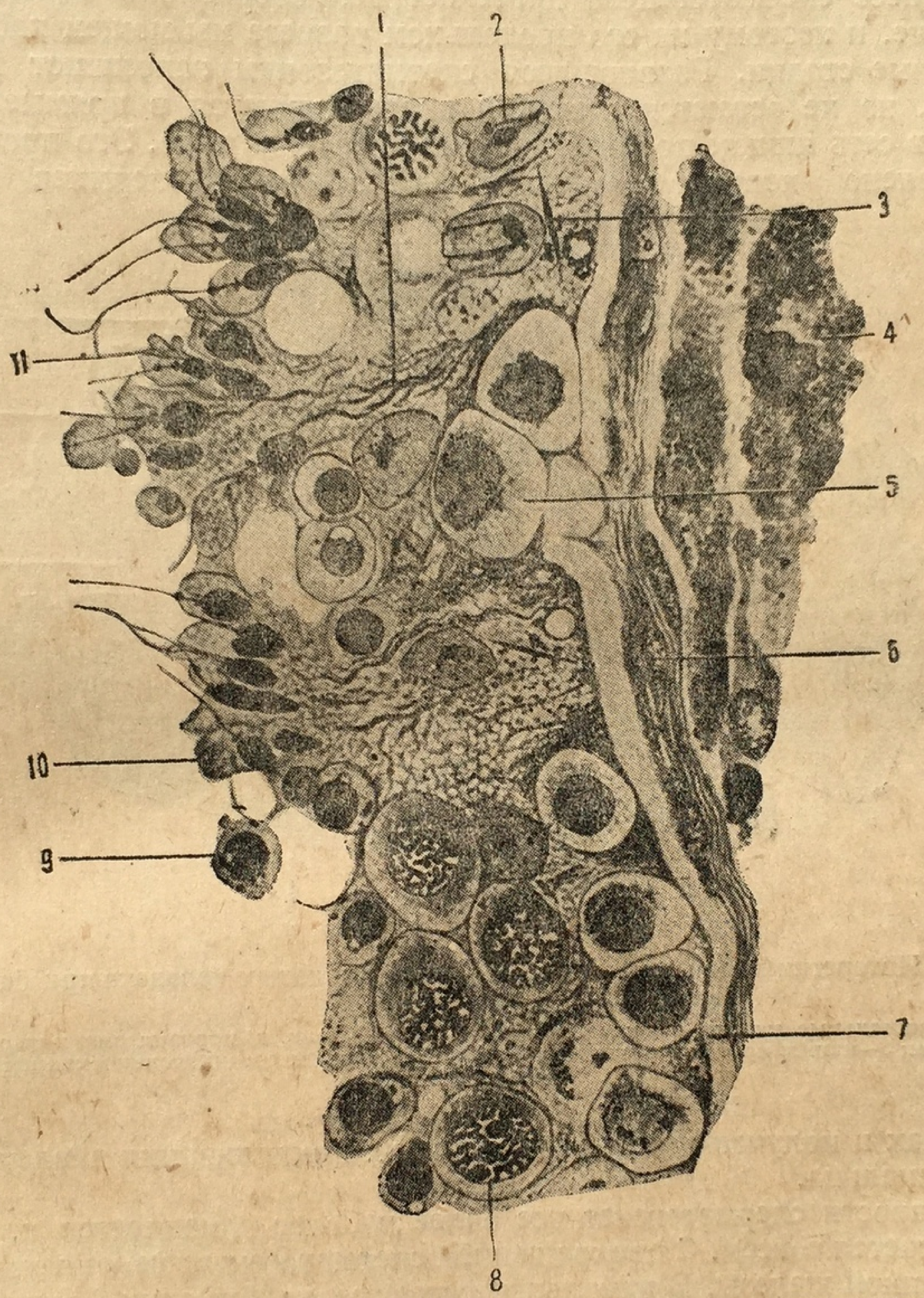


Рис. 115. Разрез через семенную трубочку казненного молодого человека при большом увеличении.

10—сперматозоиды, соединенные головками с клетками Сертоли (2); 3—кристаллоид в клетке
Сертоли; 6—клетка пластинчатой соединительной ткани стенки семенной трубочки; 1—фибриллы
в клетках Сертоли; 4—интерстициальные клетки; 5—сперматогонии; 7—базальная мембрана;
8—митоз первичного сперматоцита; 9—сперматида; 10—11—сперматозоиды (из Максимова).

зование *жидкости* (liquor canaliculi). Жидкость эта, повидимому, секретируется клетками Сертоли, причем часть протоплазмы клеток Сертоли разжижается и входит в ее состав. В результате такого разжижения протоплазмы клеток Сертоли зрелые спермии становятся свободными и смываются в просвет канальцев.

Процесс сперматогенеза протекает волнообразно в одном и том же канальце, и поэтому на его продольном разрезе мы можем наблюдать все описанные стадии. Развившиеся сперматозоиды заполняют просвет канальца, но не остаются в нем, а проталкиваются в прямые канальцы, оттуда в сеть яичка, пронизывающую гайморово тело. Это проталкивание обусловлено непрекращающимся образованием спермиев в извитых канальцах и получающимся вследствие их накапливания давлением в полости канальца.

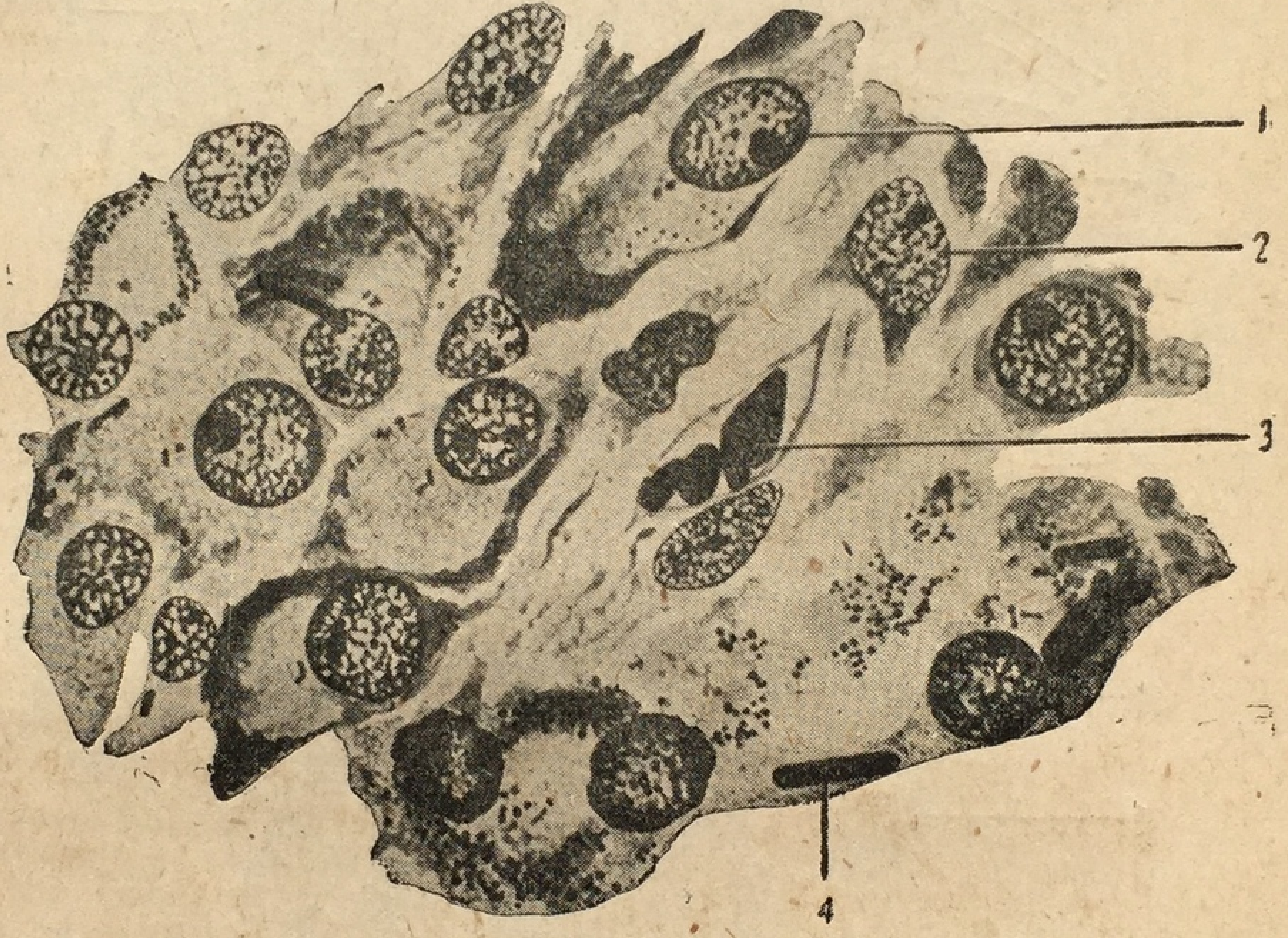


Рис. 116. Интерстициальные клетки из семенника молодого человека при большом увеличении.

1—интерстициальные клетки с центриолями; *4*—кристаллоид в протоплазме интерстициальной клетки; *3*—капилляр с эритроцитами; *2*—обычная рыхлая соединительнотканная клетка (из Максимова).

К старости сперматогенез все более и более замедляется и, наконец, прекращается совсем. С прекращением сперматогенеза изменяется и строение семенной железы. В канальцах остаются только одни фолликулярные клетки, превращающиеся в клетки обычного эпителиального строения, соединительнотканная строма разрастается и образует вокруг запустевших канальцев мощные оболочки.

В составе развивающейся между канальцами соединительной ткани находятся большие полигональные эпителиообразные клетки, называемые *интерстициальными клетками* (рис. 116).

Согласно исследованиям Феликса они развиваются весьма рано и хорошо отличимы у эмбриона человека 24 мм длины. Диференцируются интерстициальные клетки из индиферентной мезенхимной ткани, от которой они отличаются своим светлым большим ядром, расположенным слегка эксцентрически. На пятом месяце их новообразование почти прекращается, но с наступлением периода половой зрелости (пубертатного) они появляются вновь и притом в значительном количестве. В дальнейшем они вновь заметно уменьшаются в числе, чтобы опять увеличиться в более поздних стадиях полового периода. Это позднее появление интерстициальных клеток изучено далеко не достаточно, и поэтому причины, вызывающие его, для нас неясны. Характерной качественной особенностью этих клеток является сохранение ими способности к размножению и к превращениям, дающим начало злокачественным разрастаниям и опухолям (Гудпастюр). Скопления интерстициальных клеток по своему внешнему виду весьма напоминают железистую ткань, и потому после подробных исследований Буена и Анселя их еще до сих пор называют интерстициальной железой семенника.

В семеннике человека интерстициальные клетки варьируют как по своей величине и числу, так и по внешнему виду; в большинстве случаев, однако, они имеют полигональную форму. От соединительной ткани они отличаются своей величиной, более прозрачной вакуолизированной протоплазмой, никогда не накапливающей кислых красок при введении красок в организм (Аддисон и Сорингтон). Они имеют большей частью одно бедное хроматином округлое ядро, в котором хорошо заметны два ядрышка. Иногда встречаются и двуядерные клетки, что, повидимому, происходит вследствие амитотического деления ядра, за которым не следует деления протоплазмы. Митозы наблюдаются весьма редко.

В протоплазме интерстициальных клеток можно найти разнообразные включения. Около ядра располагается клеточный центр—центриола, то округлая, то в виде палочки, вокруг которой имеется более плотное скопление протоплазматических гранул. Часто встречаются клетки с двумя центросомами, а в клетках с двойным ядром нередко наблюдаются даже четыре (Винивартер). В протоплазме более или менее равномерно рассеяны митохондрии в форме палочек или гранул; лентовидные формы встречаются редко (Дюсберг). Соответствующими обработками можно выкрасить и аппарат Гольджи. Он имеет разнообразную форму, но располагается преимущественно вокруг центросомы, окружая ее в виде коробочки. Из других включений следует упомянуть о жировых и пигментных зернышках, а также о кристаллоидах.

В интерстициальных клетках всегда имеются жировые капли; с возрастом количество их заметно увеличивается, а когда прекращается сперматогенез (у стариков и в случаях крипторхии), протоплазма ожиревает настолько, что выпадает из клеток в окружающую соединительную ткань. Пигментные включения появляются с возрастом. У человека они начинают накапливаться в клетках после 20 лет и относятся, повидимому, к липохромам. Так как пигментные гранулы встречаются не во всех клетках, было высказано предположение, что клетки, в которых появился пигмент, вступают в стадию дегенерации. Но этот взгляд не находит подтверждения, так как при накапливании пигмента не замечается никаких дегенеративных явлений в других протоплазменных структурах. Следует отметить, что липопигментные зернышки вообще встречаются не у всех животных. Кристаллоидные включения по их форме легко отличить от всех описанных структур. Они бывают или удлиненной формы в виде больших длинных палочек, которые составляют почти две трети клетки (так называемые кристаллы Рейнке), или же в виде длинных лентовидных образований (кристаллиты Метью) (рис. 116).

Прямых доказательств образования и выделения секреторных гранул или жидкого секрета у нас до сих пор не имеется. Раньше предполагали (Мулон), что митохондрии вырабатывают секрет, который диффузно распределяется в протоплазме, вследствие чего протоплазма окрашивается весьма интенсивно, но диффузно теми же красками, какими окрашиваются и хондриосомы. Но в настоящее время в связи с отрицанием участия хондриосом в выработке секретов вообще, этот взгляд приходится оставить. Не меньше сомнений вызывает у нас и наличие секреторных веществ, описанных Дюсбергом в семеннике у опоссума, которые вырабатываются в клетках и выводятся наружу в окружающую ткань. Физиологического эксперимента, позволившего с точностью установить фазы секреции, а также наблюдений in vivo Дюсберг не проводил, а потому эти наблюдения нельзя считать вполне достоверными.

При односторонней экстирпации яичка в оставшейся железе количество интерстициальных клеток, как отмечается многими исследователями, увеличивается, но никаких намеков на их более усиленную секрецию при этом не обнаружено. Все это вместе взятое заставляет нас секреторную роль интерстициальных клеток пока считать недоказанной.

У низших млекопитающих мы наблюдаем большое разнообразие в количестве интерстициальной ткани семенника. У некоторых (свинья, лошадь, кошка, баран) она развита весьма сильно, в то время как у других (мышь, собака) количество ее незначительно и, наконец, у крыс и кроликов она почти совсем отсутствует.

Аномалии развития. Аномалии в развитии встречаются очень редко, однако, знание их представляет большой интерес для эндокринолога. Не вдаваясь в подробное описание, мы остановимся только на главных формах аномалий, отсылая интересующихся к соответствующим главам патологической анатомии и биологии.

При закладке половых зачатков может случиться, что заложится сразу два зачатка, содержащих различные половые клетки. Развиваясь до дефинитивного состояния, они образуют настоящие гонады. Случаи подобного развития настоящей двуполости, или истинного гермафродитизма, весьма редки и встречаются, главным образом, только у низших позвоночных. Развившиеся железы никогда не бывают нормальными, а их выводные пути и остальные части полового аппарата носят отпечаток и того и другого пола, так как являются смешанными по своему строению. В зависимости от развития гонад в настоящее время различают следующие виды гермафродитизма; двусторонний (билатеральный), односторонний (унилатеральный) и боковой (или просто латеральный).

Двусторонний гермафродитизм характеризуется одновременным присутствием яичников и семенников на обеих сторонах тела; при одностороннем—с одной стороны развиваются две гонады различного пола, в то время как на другой—только одна гонада; наконец, при боковом—с одной стороны развивается одна гонада одного пола, а с другой—одна гонада противоположного пола.

Следует отметить, что двусторонней и односторонней формы гермафродитизма у человека до сих пор ни разу не описано.

Гораздо чаще наблюдаются аномалии развития, приводящие к состоянию так называемого псевдогермафродитизма. Псевдогермафродитизм разделяется на мужской и женский соответственно той гонаде, которая присутствует у данного индивида. Наиболее характерными признаками псевдогермафродитизма надо считать недоразвитие наружных половых органов или же развитие их в сторону противоположного пола, чем присутствующая гонада. Гонады псевдогермафродитов обычно функционально недеятельны и чаще всего подвергаются ранней атрофии.

Во многих случаях у псевдогермафродитов может проявляться либидо, и, если анатомические особенности этому не препятствуют, они способны к половому общению. Характерно для псевдогермафродитизма и развитие вторичных половых признаков: голос, оволосение, отложение жира, черты характера обычно бывают противоположного гонаде пола.

При мужском гермафродитизме яичко остается обычно в полости брюшины, и, не спускаясь в мошонку, испытывает ряд изменений, характерных для крипторхизма.

Из других наиболее часто встречающихся аномалий при половом развитии мы остановимся здесь на тех, которые возникают при опускании семенника в мошонку. Самые разнообразные причины могут вызывать появление этих аномалий. Ранние перитониты, ведущие к так называемым абдоминальным эктопиям, различные травмы и воспаления,—все это может привести к укорочению семенных путей и увеличению яичка при относительном сужении влагалищных пространств, дефектам в мезорхии, параличам или отсутствию гунтеровской связки и, наконец, к недоразвитию мошонки. В результате перечисленных патологических изменений яичко не опускается в мошонку, задерживаясь в полости брюшины. Явление задержки или неполного опускания носит название крипторхизма. Крипторхизм бывает односторонним или двусторонним в зависимости от того, одно или два яичка не опускаются в полость мошонки. Явление крипторхизма весьма распространено и по данным американских авторов наблюдается приблизительно в 1% случаев на 1 000 обследованных мужчин призывного возраста, причем двусторонний крипторхизм встречается гораздо реже, чем односторонний. В настоящее время все случаи крипторхизма классифицируются в зависимости от положения, занимаемого яичком. Яичко может остаться в брюшной полости (занимая поясничное или инфраренальное положение), но может находиться и вне брюшины (наиболее часто встречаются случаи поверхностного бедреного положения и более редко яичко располагается в бедрено-мошоночной складке).

В крипторхическом яичке сперматогенеза не происходит, и поэтому крипторхоидные животные и крипторхоидные люди могут рассматриваться как некоторая промежуточная стадия между нормальным и кастрированным индивидом. Семенные канальцы крипторхоидов состоят главным образом из клеток сертолиева синцития, в протоплазме которых накапливаются в большом количестве жировые включения (рис. 117). Количество интерстициальной ткани значительно возрастает, и в ее клетках появляется много грануляций, расположенных в вакуолизованной эктоплазме. Замечательно, что несмотря на отсутствие сперматогенеза вес крипторхической железы всегда больше нормальной. Так, при исследовании крипторхизма у свиней Генес и Розенблюм нашли, что сухой остаток яичка нормального животного составляет 19% всего веса железы, в то время как для крипторхического вес сухого остатка достигает 31%.

Наружные части полового аппарата у крипторхоидов не подвергаются резким изменениям, и поэтому общие признаки скелета и вторичных половых признаков остаются мужскими, хотя у двусторонних крипторхоидов появляются некоторые изменения и вторичных половых признаков; кроме того, они задерживаются в росте и склонны к ожирению. Изменения, подобные тем, которые наблюдаются при естественном крипторхизме, постоянно имеют место в семенниках тех животных, у которых они после периода половой активности вновь перемещаются из мошонки в брюшную полость. У животных можно вызвать и искусственный крипторхизм, перемещая семенники под кожу спины при условии, если не нарушены иннервация и кровоснабжение. В перемещенном яичке развиваются такие же изменения, как и в случаях естественного крипторхизма, но они исчезают, если семенник переместить вновь в мошонку.

Из других аномалий упомянем о крайне редких случаях соединения двух зачатков яичка в одно и разделения яичка на две самостоятельные железы. Так же редко встречаются и случаи полной атрофии яичка при его развитии и образовании на его месте соединительнотканного узла. Гораздо чаще наблюдаются случаи гипертрофии яичка. Чаще всего гипертрофия семенников наблюдается при удалении одного яичка до наступления полового созревания. В случае, описанном, например, Симмондсом, оставшееся яичко весило 60 г. Однако надо иметь в виду, что гипертрофия оставшегося яичка никогда не происходит после периода полового созревания.

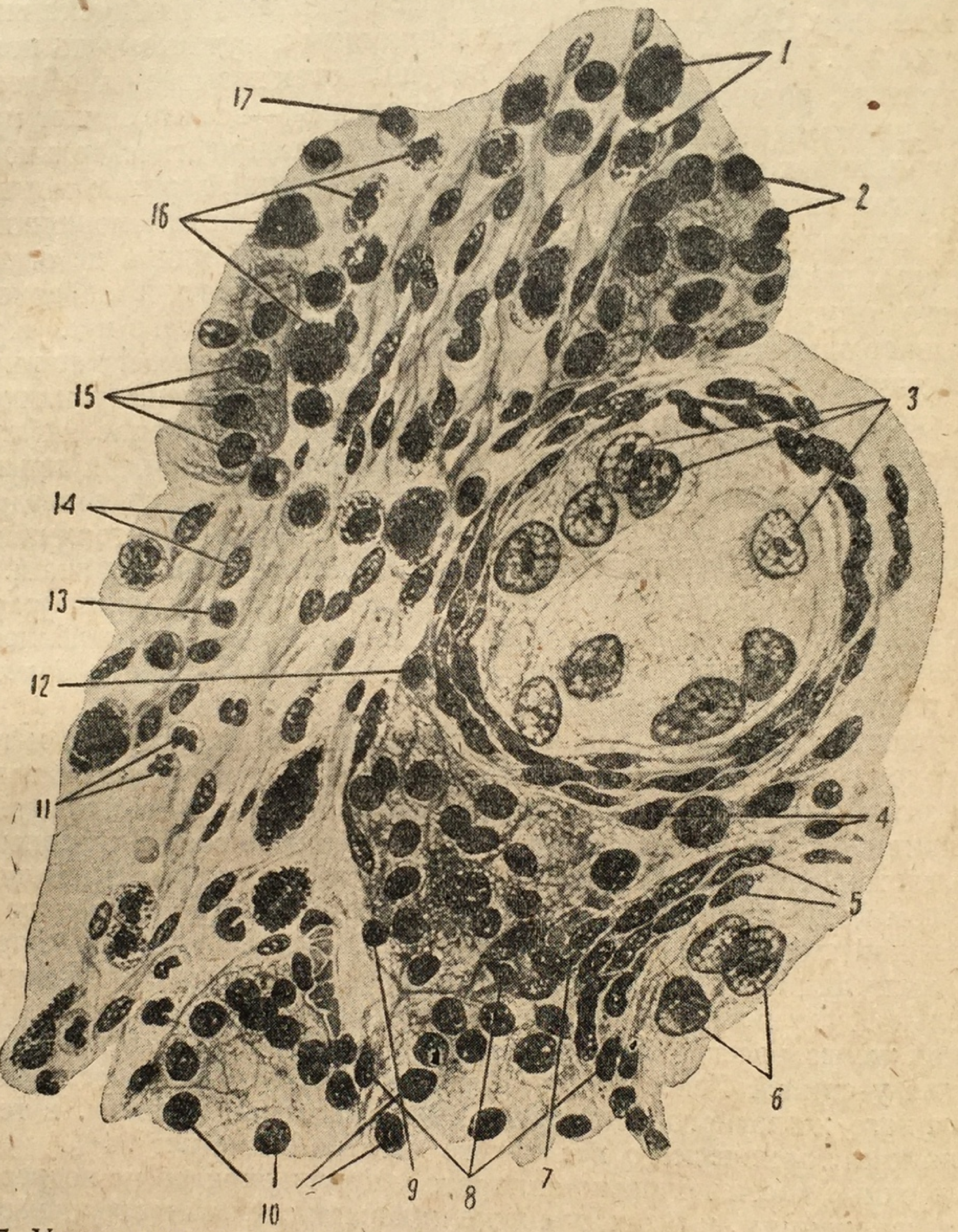


Рис. 117. Участок крипторхического семенника морской свинки после семимесячного крипторхизма. Сперматогенная ткань исчезла, а полости семенных канальцев заполнились сертолиевым синцитием.

3—6—клетки Сертоли; *2—10—15*—интерстициальные клетки, увеличившиеся заметно в числе; 1—16—полибласты с частицами заглоченного кармина; *5—14*—фиброциты; *7*—капилляр; *17*—моноцит; *13*—лимфоцит; *11*—лейкоцит; *8*—недиференцированная мезенхимная клетка; *9*—переход от мезенхимной клетки к интерстициальной (по Широ-Изаки из Максимова).

Перерезка и перевязки семявыносящего протока. Сходные изменения с описанными при крипторхизме возникают в семенниках и после перерезки или перевязки семявыносящих протоков (Буен и Ансель, Занд, Гармс, Липшюц, Немилов и др.). Прежде всего прекращается сперматогенез, а затем начинает изменяться и сертолиев синцитий. Как правило количество интерстициальных клеток согласно работам большинства авторов значительно увеличивается (рис. 118). Интересно отметить, что перевязка семявыносящих протоков нисколько не сказывается на вторичных половых признаках и не ослабляет, а наоборот—усиливает половое влечение. Вне зависимости от возраста эффект перевязки всегда одинаков. Как у старых, так у молодых животных после перевязки в семеннике наблюдаются явления распада сперматогенной ткани и изменения в канальцах.

Пересадка семенников. После пересадки кусочков семенников, как и вообще после пересадки частей других желез, сейчас же начинается дегенерация пересаженных тканей, ведущая к полному их распаду и быстрому рассасыванию. Особенно быстро рассасывание наступает при трансплантации семенников в полость брюшины. При имплантации в мышцу или под кожу вокруг имплантата образуется фиброзная капсула, и если через нее в имплантат врастут сосуды, то имплантат сохраняется более продолжительное время, но в конце концов он все же рассасывается. Имплантаты целого семенника переживают гораздо лучше, и если при этом остается ненарушенной tunica vaginalis, то в семенных трубочках может даже происходить сперматогенез. Длительнее всего сохраняются имплантаты целого семенника, взятые от того же вида животных (гомоимплантаты), при пересадке их в полость мошонки; при автотрансплантации (Штейнах) можно добиться даже сохранения пересаженной семенной ткани в течение ряда лет. При исследовании гомо- и автотрансплантатов оказалось, что наиболее устойчивой надо считать интерстициальную ткань, которая если и не увеличивается в количестве, то во всяком случае заметного ее уменьшения не происходит. Это временное приживление лучше всего удается у кур. В имплантате некоторое время продолжается сперматогенез, и количество интерстициальной ткани не отличается от нормы. У человека имплантация семенников впервые была осуществлена Леспиносом в 1913 г. Пересадка имела положительный успех и с тех пор вошла в практику как одно из действительных средств замещающей терапии. Однако результатов пересадки никогда не надо переоценивать—эффект ее нестоек, держится короткое время и, как только железа начинает дегенерировать и рассасываться, исчезает и вызванный пересадкой эффект.

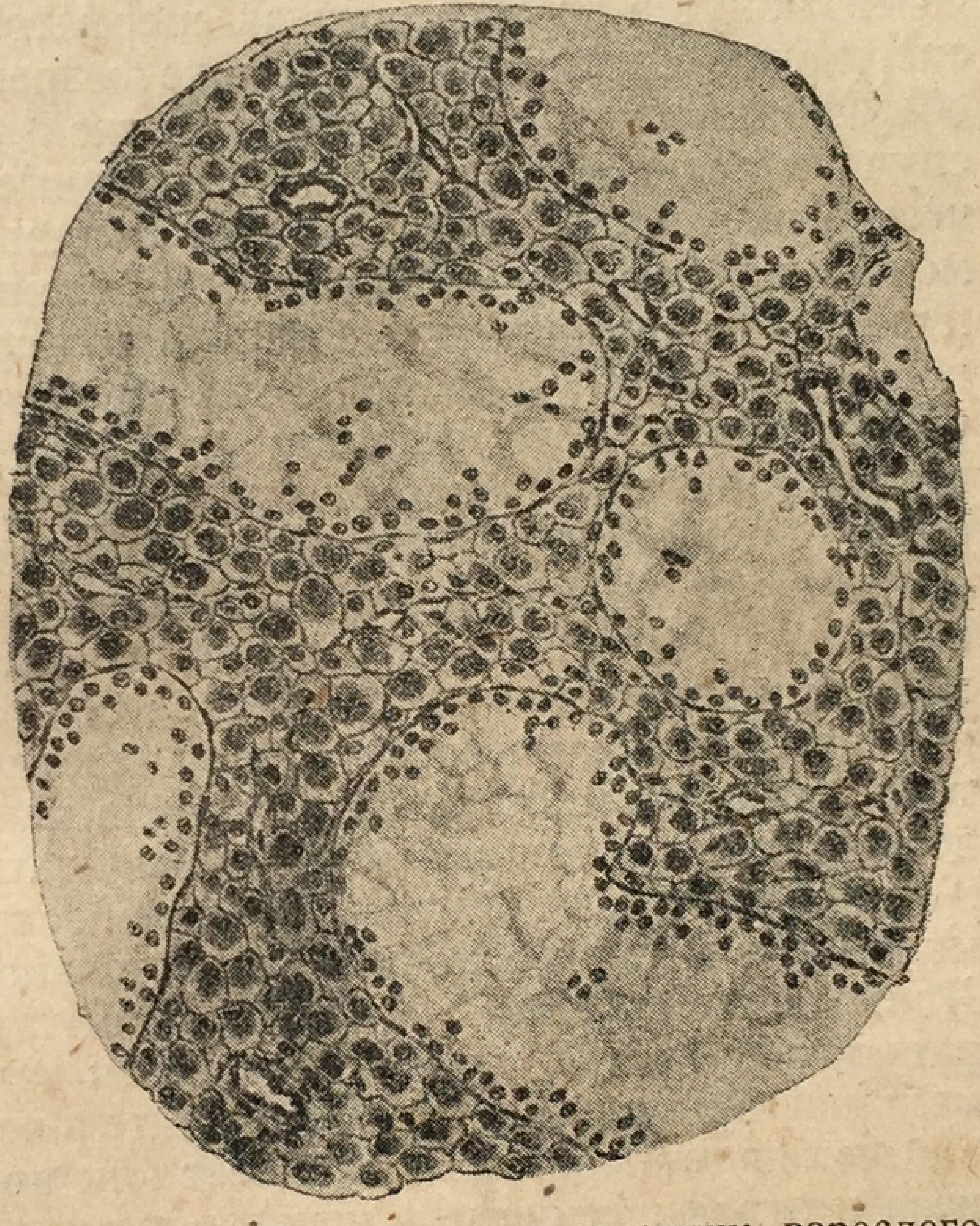


Рис. 118. Разрез через семенник взрослого кролика, убитого после 12 месяцев, начиная с перевязки v. deferens; другой семенник был при этом удален.

При сравнении с нормальным бросается в глаза обильное развитие интерстициальной ткани и запустевание семенных трубочек (по Буен и Анселю).

Дегенеративные изменения семенной железы. Семенная железа—орган весьма чувствительный, быстро реагирующий на различные эндогенные и экзогенные воздействия. Введение в организм отравляющих веществ и наркотиков, нарушение обмена веществ, интоксикации вследствие инфекции—все это сказывается на семенной железе прежде всего приостановкой сперматогенеза. При длительном воздействии не остается безучастным и сертолиев синцитий, теряется его синцитиальность и эпителий превращается в цилиндрический. Обычно если при этом наступило значительное утолщение стенок семенных канальцев, то сперматогнеез уже больше не восстанавливается. Интерстициальные клетки, однако, переживают, хотя заметно не увеличиваются в количестве. Злоупотребление наркотиками (алкоголем), отравление ядами (свинец и т. д.) приводят к резким дегенеративным изменениям описанного характера. Из других агентов, вызывающих приостановку сперматогенеза с последующими дегенеративными изменениями, упомянем здесь о действии рентгеновских лучей. Под влиянием продолжительного облучения рентгеновскими лучами гибнут в первую очередь сперматогонии, а затем начинается гибель сперматид, сперматоцитов и уже созревших спермиев. При длительном облучении можно достигнуть полной стерильности индивида. В этих случаях у животных и человека семенные трубочки утончаются; гистологическое изучение показывает, что клетки Сертоли сохранены, а в просвете можно найти очень немного недиференцированных первичных половых клеток. Интерстициальные клетки при сравнительно коротком облучении, повидимому, не страдают. Если облучение было длительным,—дегенерируют и они. С этого момента начинается полная дегенерация, приводящая в конце концов к фиброзному перерождению. Само собой понятно, что и длительное облучение радием приводит к таким же результатам. По существу те же изменения наступают и при расстройстве питания. Так, например, длительное голодание у мышей (Штиве) вызывает приостановку сперматогенеза и утолщение стенок семенных канальцев. Приостанавливается сперматогенез и при перекармливании. Стерильность характерна и для авитаминозов, причем в некоторых случаях витаминной недостаточности семенник может уменьшаться до $^{1}/_{6}$ или даже $^{1}/_{10}$ его нормальной величины. В настоящее время считают, что для правильного функционирования необходимо обязательное наличие витаминов A и D. Длительные авитаминозы дают картину атрофии, описанную выше. Температурные условия тоже оказываются далеко не безразличными для нормальной функции семенников. Длительное пребывание животных в среде с высокой температурой вызывает как правило приостановку сперматогенеза и атрофические изменения в тканях стромы (Штиве). Лихорадочные заболевания, сопровождаемые высокой температурой, повидимому, тоже вызывают атрофические изменения, в результате которых наступает приостановка сперматогенеза, исчезающая вслед за возвращением температуры к норме. Влияние низких температур пока изучено недостаточно, но, насколько можно судить по имеющимся данным, холод не вызывает никаких атрофических изменений в тканях семенных желез.

Явления острых (гонорея, гнойные заражения стафилококками) и хронических воспалений (сифилис, туберкулез, микозы, филариоз, проказа и т. д.) мы здесь описывать не будем, отсылая интересующихся к учебникам патологической анатомии. Укажем только, что в результате хронического воспаления всегда наблюдается фиброз, а следовательно, полная стерильность; после острых воспалений сперматогенная деятельность может возобновиться, но всегда в более слабой степени, чем в норме.

Гистофизиология

Зависимость развития вторичных половых признаков от присутствия семенных желез известна с давних пор. Кастрированные петухи теряют свой гребень, у кастрированных баранов и волов не отрастают рога, а у людей, если кастрация была произведена до периода полового созревания, начинается более усиленный рост костей, не развивается типичного мужского оволосения, голос не ломается, оставаясь высоким вследствие недоразвития голосового аппарата. Эта очевидная зависимость долгое время, однако, оставалась совершенно необъясненной. Впервые Бертольд в 1849 г. попытался экспериментально разрешить вопрос о характере этой зависимости. Для этой цели у шести петухов он экстирпировал семенники и сейчас же имплантировал их же в брюшную полость. Следя за петухами, он мог убедиться, что вторичные половые признаки сохранялись в течение нескольких месяцев в типичной для петуха форме, не изменяясь так, как это случается с чистыми кастратами. Этими опытами по существу и было положено начало изучению внутренней секреции половых желез. К сожалению, опыты Бертольда были совершенно забыты, и только сравнительно недавно после весьма тщательных работ Штейнаха, Гудаля, Пезара, Завадовского, Занда, Липшюца и др. было окончательно установлено, что зависимость эта гормональной природы.

Так, исследованиями Пезара и затем М. Завадовского было выяснено, что у кастрированных молодых петушков головной убор (бородка, сережка, гребень) останавливается в своем развитии и никогда не достигает величины половозрелого петуха, не развиваются также характерные для петухов шпоры и кроющие хвост перья; кастрат не дерется и не обнаруживает никакого полового инстинкта (рис. 119). При кастрации половозрелых петухов после окончания роста скелета тоже проявляются изменения во вторичных половых признаках: гребень сморщивается, бледнеет и уменьшается, петух перестает петь и драться, но перьевой наряд остается петушиным. После пересадки в полость тела или под кожу семенника другого петуха некоторые измененные вторичные половые признаки, главным образом головной убор, почти полностью восстанавливаются вновь. Та же зависимость наблюдается и у млекопитающих (Штейнах, Занд, Завадовский и др.). После кастрации неполовозрелых особей половой член, простата и семенные пузырьки остаются недоразвитыми и половой инстинкт никогда не проявляется. У животных, имеющих хорошо развитые рога, кроме перечисленных выше последствий кастрации, происходит или приостановка в росте рогов или же, если развитие их происходит позже, вместо рогов образуются только маленькие рудименты. Если же кастрация была произведена у половозрелых самцов, то хорошо развитые семенные пузырьки и простата начинают инволюировать (испытывать обратное развитие), делаются маленькими, напоминают рудименты. Так, например, семенной пузырек самца крысы варьирует по весу от 120 до 800 мг, у кастратов вес снижается до 90—35 мг. У мышей средний вес семенного пузырька около 100 мг, у кастратов он может доходить до 5—20 мг через 2—4 недели после экстирпации семенников. После трансплантации семенников через некоторое время происходит, как и в случае с гребнем петухов, полное восстановление до нормы. Характерно, что на шерстный покров и рост поздняя кастрация не оказывает никакого влияния. Этими опытами с несомненностью была установлена зависимость развития признаков от веществ, выделяемых семенником.

Не менее существенное значение для выяснения эндокринной роли семенников имели опыты с трансплантацией гонад кастрированным животным другого пола, а также животным, пришедшим в состояние старческой дряхлости. Так, Штейнах и Занд показали, что если кастрированным самцам морских свинок имплантировать яичник, самцы «феминизируются». Молочные железы их, рудиментарные у самцов, увеличиваются, волосы и скелет приобретают характер волос и скелета самки.

При обратном опыте, т. е. при пересадке семенников кастрированным самкам, последние «маскулинизировались», приобретая некоторые сомати-

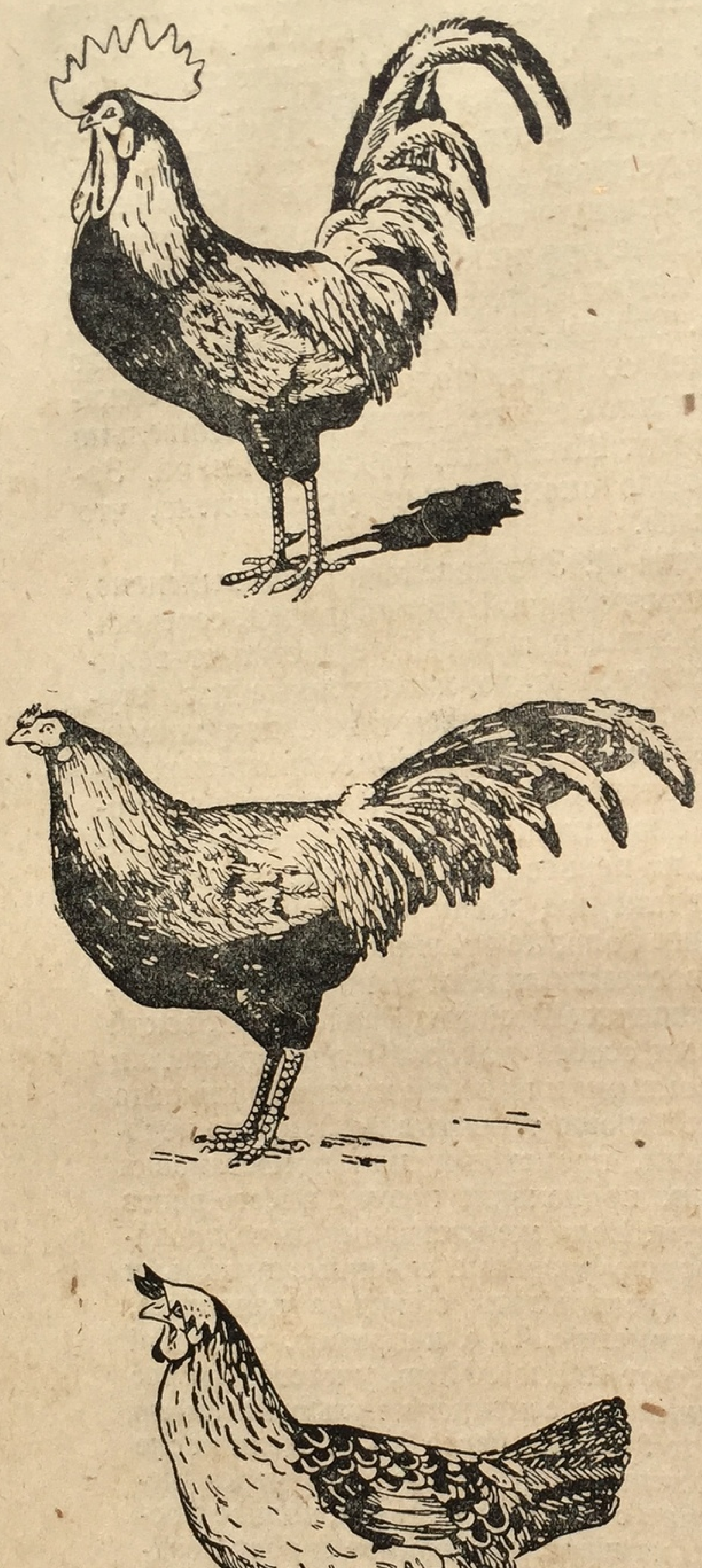


Рис. 119. Изменение вторичных половых признаков петуха после кастрации и пересадки яичников. Начиная сверху: нормальный петух, петух кастрированный и, наконец, петух, которому были пересажены яичники курицы (по Завадовскому).

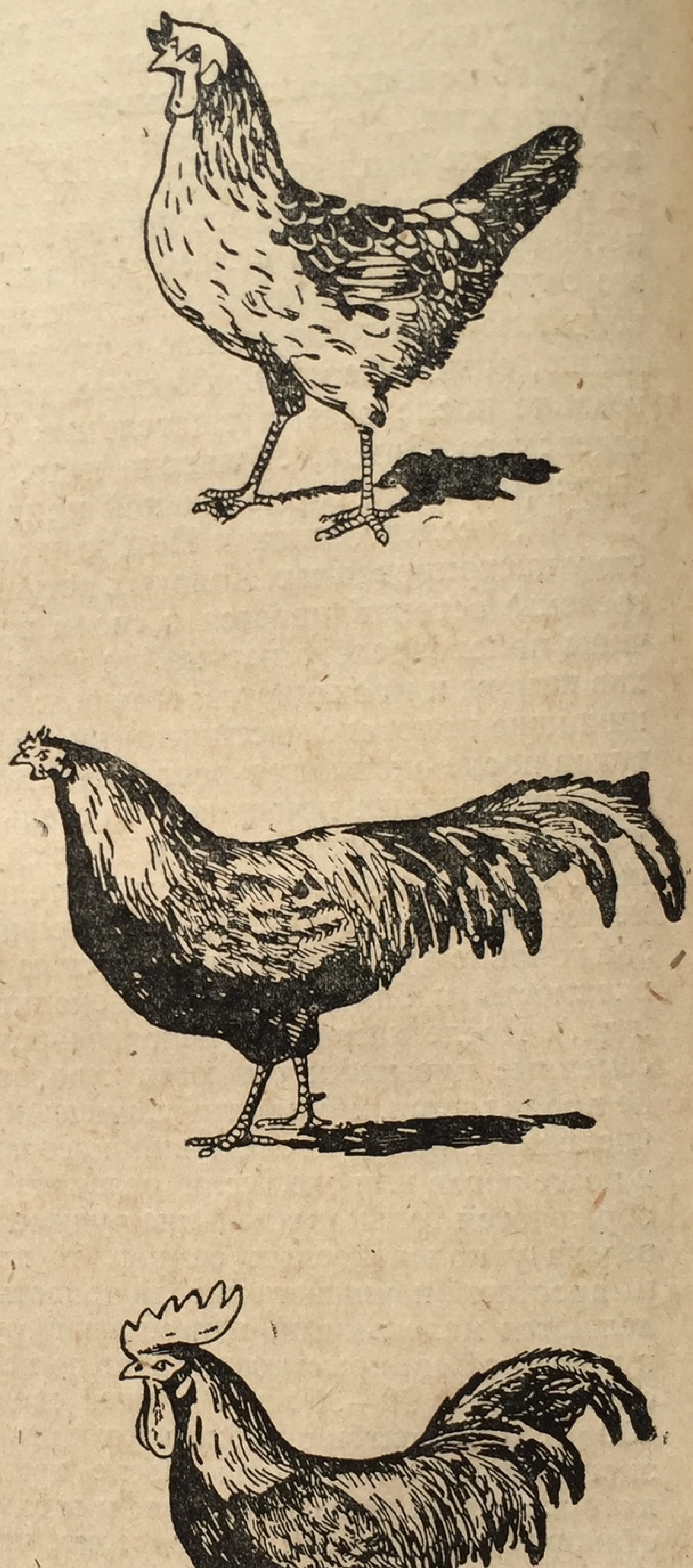


Рис. 120. Характерные изменения вторичных половых признаков курицы после кастрации и после пересадки кастрированному животному семенника. Начиная сверху: нормальная курица, курица кастрированная, внизу—курица после пересадки семенников петуха (по Завадовскому).

ческие признаки, характерные для самца. Это искусственное феминизирование или маскулинизирование кастрированных самцов и самок было повторено М. Завадовским на курах с положительными результатами (рис. 119 и 120). При пересадке семенников одряхлевшим импотентным животным (Штейнах, Занд, Гармс) можно было во многих случаях наблюдать повышение общего жизненного тонуса, улучшение обмена, увеличение шерстности покрова и появление заглохшего полового влечения. Животные как бы молодели. Эти опыты названы были экспериментальным «омоложением» и в свое время возбудили большой интерес. Одновременно Штейнах показал, что не только пересадка, но и простая перевязка семявыносящих протоков у стареющих животных (крыс) дает тот же эффект. В дальнейшем опыты Штейнаха не раз были повторены многими исследователями, подтвердившими эффект «омоложения».

Более детальные исследования, однако, показали, что в большинстве случаев омоложение было кратковременным и после некоторого оживления психики и усиления полового влечения животные снова впадали в старческое дряхлое состояние[1]. Гистологическое изучение как пересаженных семенников, так и семенников после перевязки их протоков (Немилов) позволило обнаружить, что в перевязанном семеннике всегда наступает быстрая дегенерация сперматогенной ткани, кончающаяся типичной атрофией железы. Эти данные заставляют нас признать, что экспериментальное омоложение не является по существу таковым в точном смысле этого слова, а представляет только кратковременное взбадривание вследствие большего, чем в норме, освобождения, а следовательно, и перехода в кровь полового гормона в результате гибели семенной ткани. Опыты Липшюца на собаках служат отличным доказательством этого. У стареющей собаки скальпелем или другим каким-либо инструментом травматизировалась железистая ткань семенника, и в результате наступило временное, быстро проходящее омоложение.

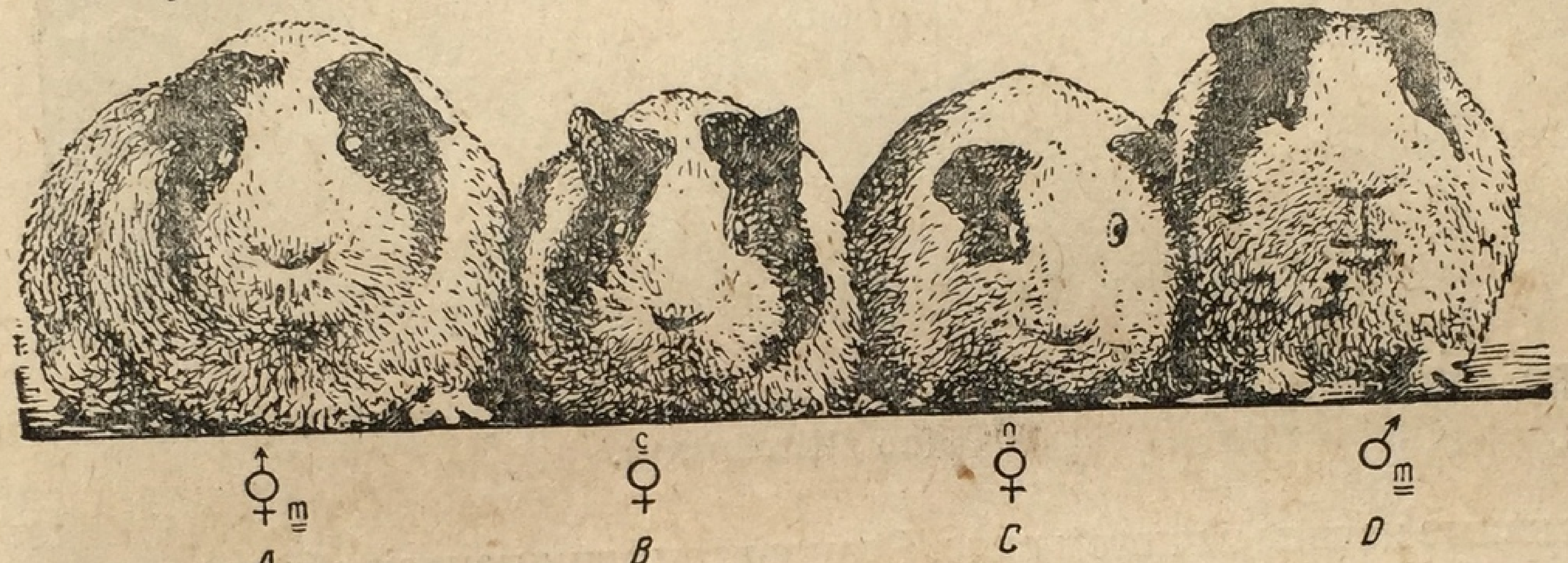


Рис. 121. Рисунок демонстрирует результаты «маскулинизации» в опытах Штейнаха на морских свинках, отчетливо проявляющиеся на соматических признаках. *A*—маскулинизированная сестра; *B*—кастрированная сестра; *C*—нормальная сестра; *D*—нормальный брат (по Штейнаху и Гольцкнехту).

Таким образом, если эти опыты с омоложением и не оправдали возлагавшихся на них надежд, то во всяком случае они много содействовали выяснению эндокринной роли семенников. Но этого, как мы знаем, мало. Необходимо не только установить эндокринную функцию той или иной железы; надо выделить из нее вещества, управляющие морфогенетическими или функциональными процессами в организме, и доказать экспериментально, что они могут хотя бы частично, на короткий срок заместить недостаточность железы. Первые опыты с выделением специфических веществ были мало удачны. Введение вещества семенников per os не оказывало никакого влияния, а различно приготовленные вытяжки давали противоречивые результаты. Так же мало удачны были первоначальные попытки выделить

---

[1] Как показал Фуйнта, после перевязки постоянно наблюдается атрофия простаты и семенных пузырьков.

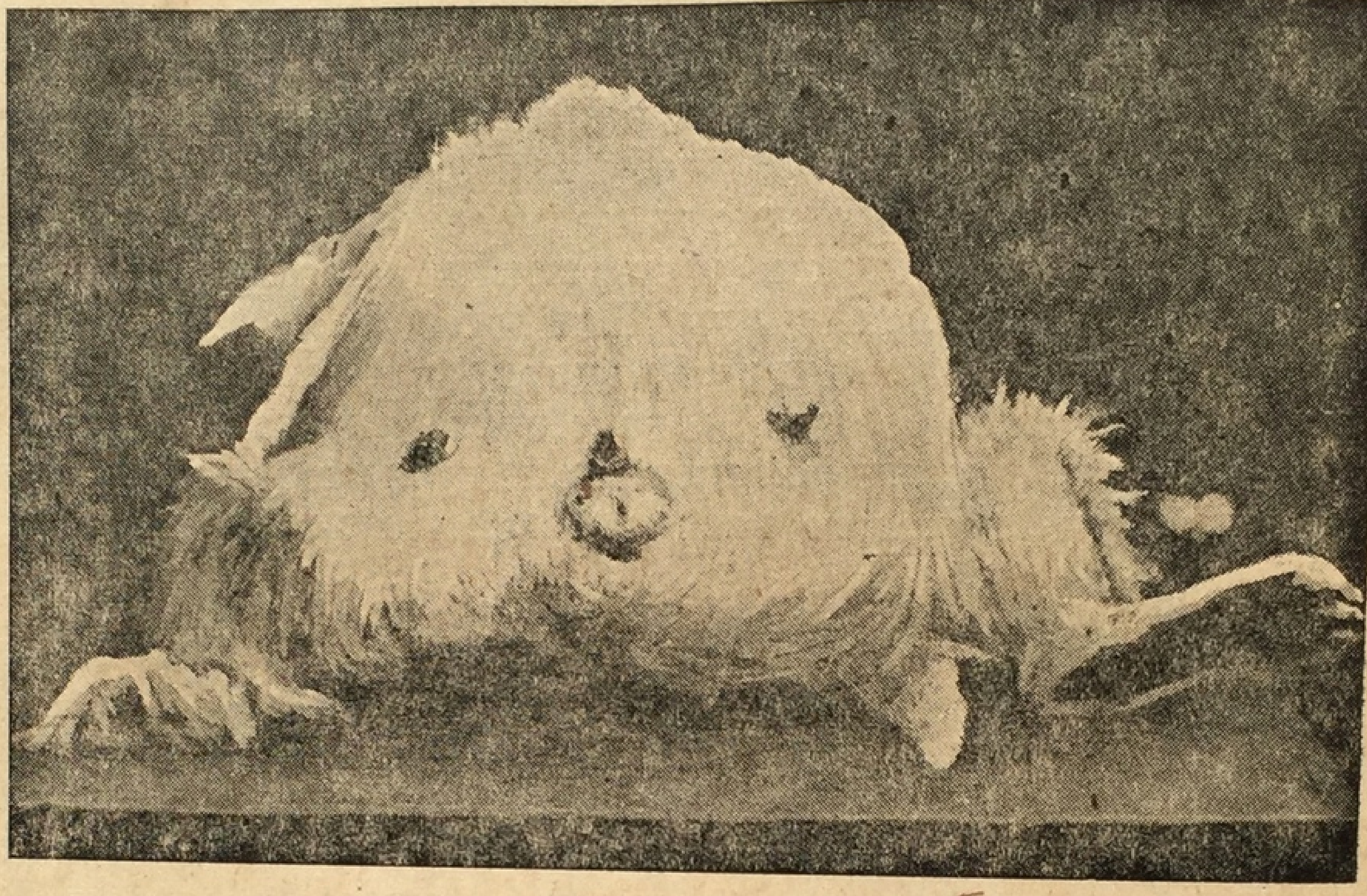


Рис. 122. Рисунок показывает сильно развитые соски у феминизированного самца (по Штейнаху).

активные начала в чистом виде. Результаты этих неудач объясняются, главным образом, отсутствием подходящих тестов на активное вещество. И только после того как Лёве и Фосс открыли весьма надежный цитологический тест, представляющий такие же удобства, как и влагалищный тест Аллена и Дойзи, они могли выделить из семенников активное вещество — мужской половой гормон. Одновременно рядом исследователей для определения активности экстрактов был разработан метод определения активности и на гребнях кастрированных петухов (Галлахер и Кох, Кабак и др.), оказавшийся не менее надежным, чем «цитологический регенерационный тест» Лёве. За последние годы, пользуясь этими тестами, были исследованы активные вещества не только из семенников, но и из мочи различных животных и человека (Функ и Харрау и др.).

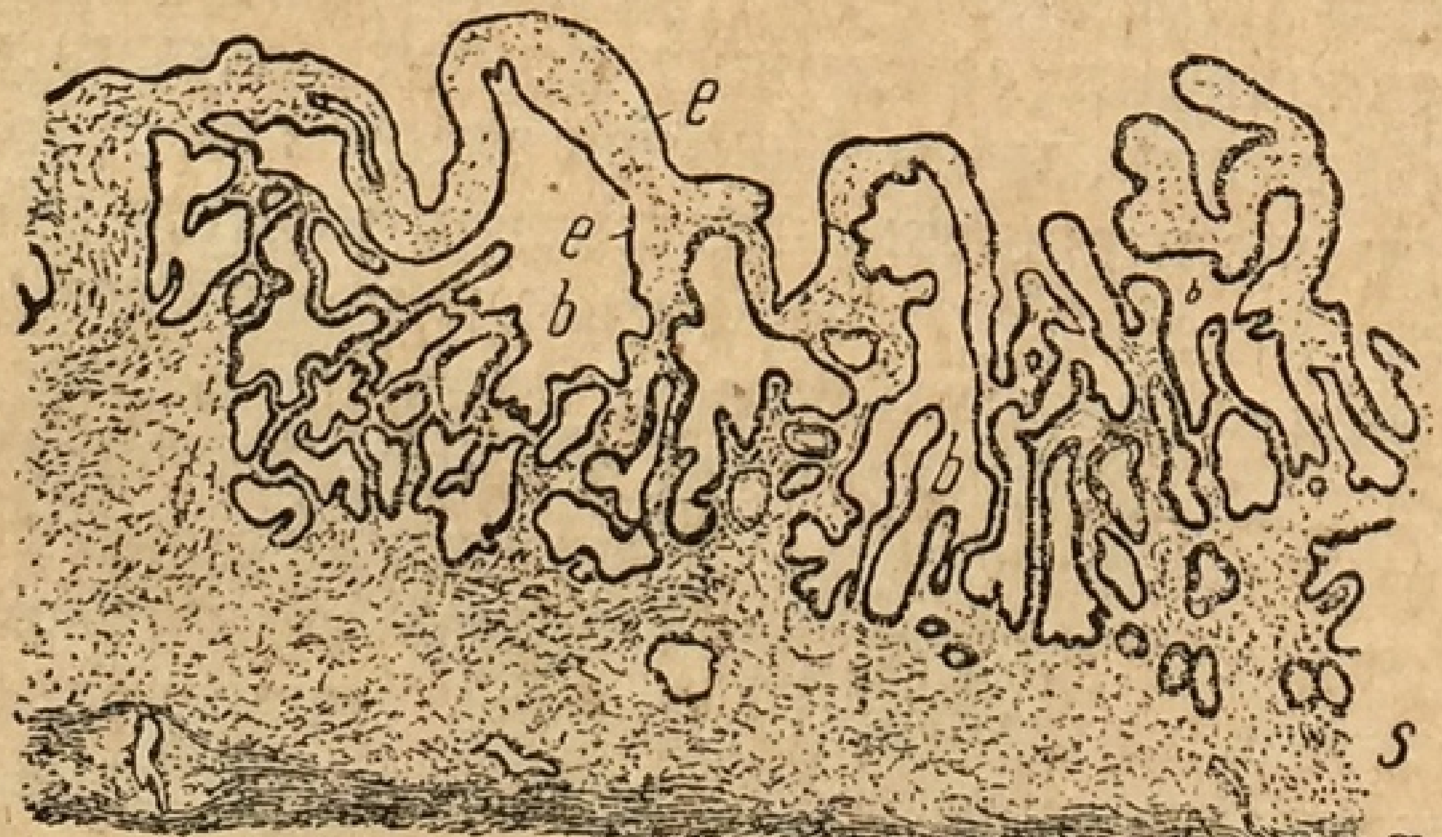


Рис. 123. Поперечный разрез стенки семенного пузырька человека.

b—синусоидные пространства, образованные эпителиальными выростами и складками; *l*—эпителий; *m*—части мышечной оболочки; *s*—подслизистая (по Эбнеру из Шефера).

Цитологический тест. Как мы видели выше, после кастрации семенные пузырьки или не развиваются вовсе, или же, если кастрация была произведена в позднем возрасте, испытывают обратное развитие, значительно уменьшаясь в размерах. После пересадки кастратам семенников они могут вновь значительно увеличиться. Но пользоваться ими как тестом, определяя, например их вес или размеры, надо с большой осторожностью, так как и величина, и вес варируют в значительных пределах не только у нормальных, но и у кастрированных животных. Однако если мы обратим внимание на гистоструктуру, то окажется, что она значительно отличается у кастратов по сравнению с гистоструктурой нормальных животных. В норме семенные пузырьки грызунов, которые берутся для теста, представляют мешковидные органы, стенка которых состоит из трех оболочек: 1) внутренней, или слизистой, оболочки, 2) мышечной и 3) наружной, или волокнистой. Внутренняя оболочка покрыта цилиндрическим однослойным эпителием. Эпителий образует складки, выпячивающиеся в просвет пузырька. Срастаясь друг с другом и впячиваясь в подлежащую ткань, эпителиальные складки в свою очередь образуют синусоидные пространства, придавая всей слизистой, при изучении ее на препаратах, характер кружевной ткани, состоящей из петель и ячеек (рис. 123). Под эпителием располагается в виде тонких пластин tunica propria, состоящая из соединительной ткани с преобладанием эластических волоконец; здесь же встречаются и одиночные гладкие мышечные клетки. Эпителий, покрывающий слизистую оболочку, выделяет жидкий секрет, который и примешивается к семени в момент его выделения (рис. 124).

Далее следует мышечная оболочка; она состоит из соединительнотканной стромы, в которую погружены располагающиеся в различных направлениях клетки гладкой мускулатуры. Мышечная оболочка довольно мощная и всегда хорошо выражена; по поверхности она покрыта волокнистой соединительнотканной оболочкой.

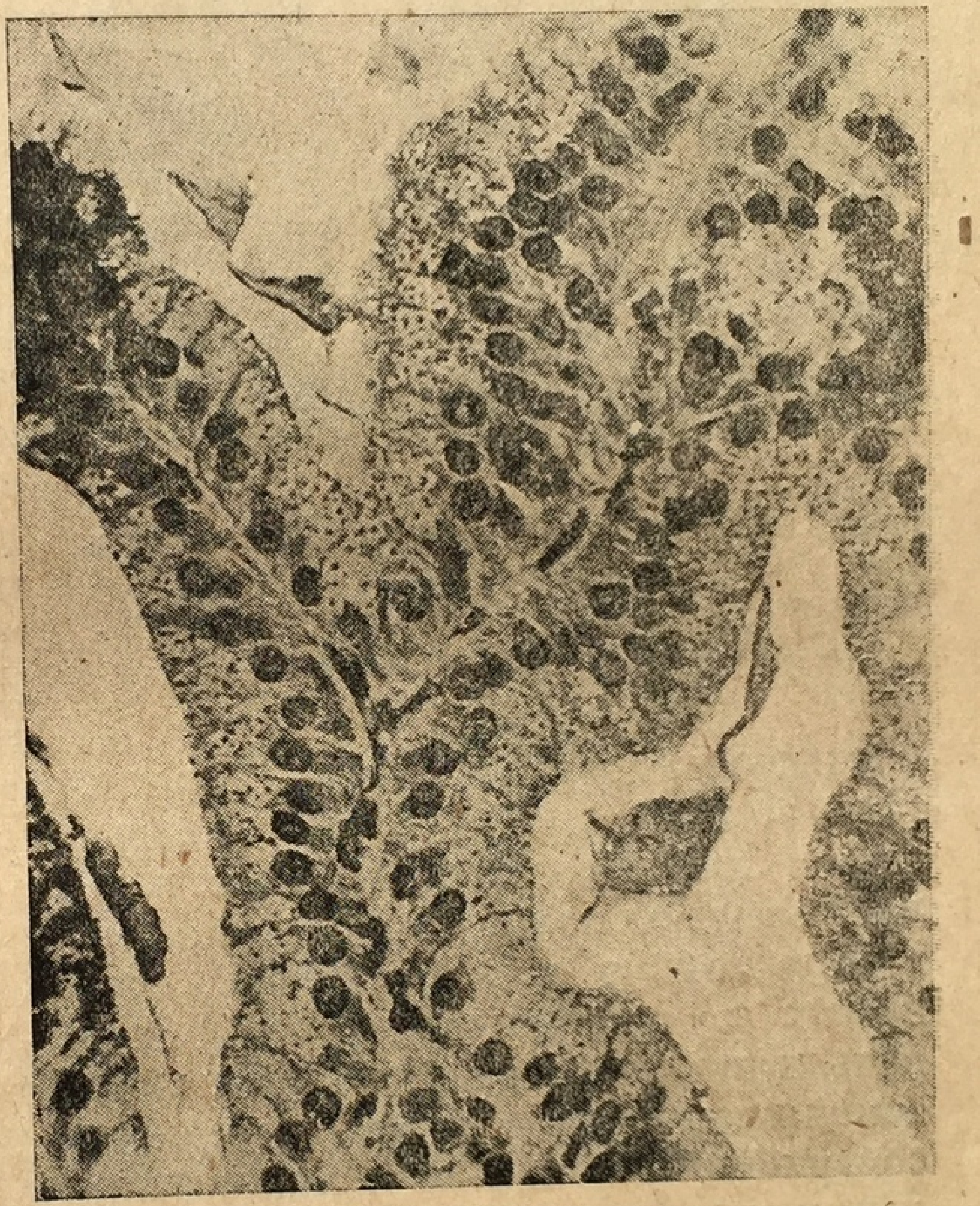


Рис. 124. Слизистая оболочка семенного пузырька нормальной мыши весом 17 г. Эпителий цилиндрический, с зернами секрета.

У кастратов с инволюировавшими или, правильнее, атрофическими пузырьками призматический эпителий слизистой теряет часть протоплазмы и делается кубическим (рис. 125). Уменьшение величины эпителиальных клеток может быть настолько значительным, что ядра почти полностью начинают заполнять всю протоплазму клетки. Митотическое деление прекращается, но зато часто встречаются пикнотические ядра. Мускульная оболочка тоже подвергается значительной атрофии. Протоплазма клеток редуцируется, а уменьшившиеся по своим размерам ядра начинают интенсивно окрашиваться основными красками. Как результат редукции эпителия и мускулатуры, на поперечных разрезах исчезает характерная сетчатость, которая всегда наблюдается в нормальной слизистой пузырька.

При введении животному активных начал, путем ли пересадки семенников или путем введения экстрактов (из мочи или из семенников — все равно), начинается обратное восстановление инволюировавших тканей, приводящее иногда к довольно сильной гипертрофии пузырьков.

Прежде всего пробуждается усиленная митотическая деятельность. Клетки эпителия слизистой и гладкие мышечные клетки начинают делиться. Одновременно гипертрофируется и протоплазма клеток, вследствие чего мышечные клетки и их ядра значительно увеличиваются в размерах. Эпителий снова делается высоким, цилиндрическим, с ядрами, расположенными базально и достигающими по величине $^1/_3$—$^2/_3$ высоты всей клетки. В последних стадиях гипертрофии митозы значительно уменьшаются, но зато возбуждается усиленный процесс секреции и полость пузырьков заполняется гомогенным базофильным секретом. В апикальных частях клеток появляются жировые и липоидные включения (рис. 126).

Интересно отметить, что гипертрофические явления в эпителии всегда влекут за собой гипертрофию мускулатуры, в то время как гипертрофия мускулатуры может проявиться и без каких-либо заметных признаков гипертрофии эпителия.

Описанный тест имеет большие преимущества, но базироваться только на нем нельзя, так как возбуждение секреторного процесса и увеличение эпителиальных клеток не всегда совпадают с ростом семенного пузырька. Поэтому необходимо принимать в расчет и вес семенных пузырьков.

Ставя опыты на большом количестве животных (условие обязательное), лучше, однако, брать не абсолютный вес семенных пузырьков, а относительный их вес, т. е. отношение их веса к весу опытного животного.

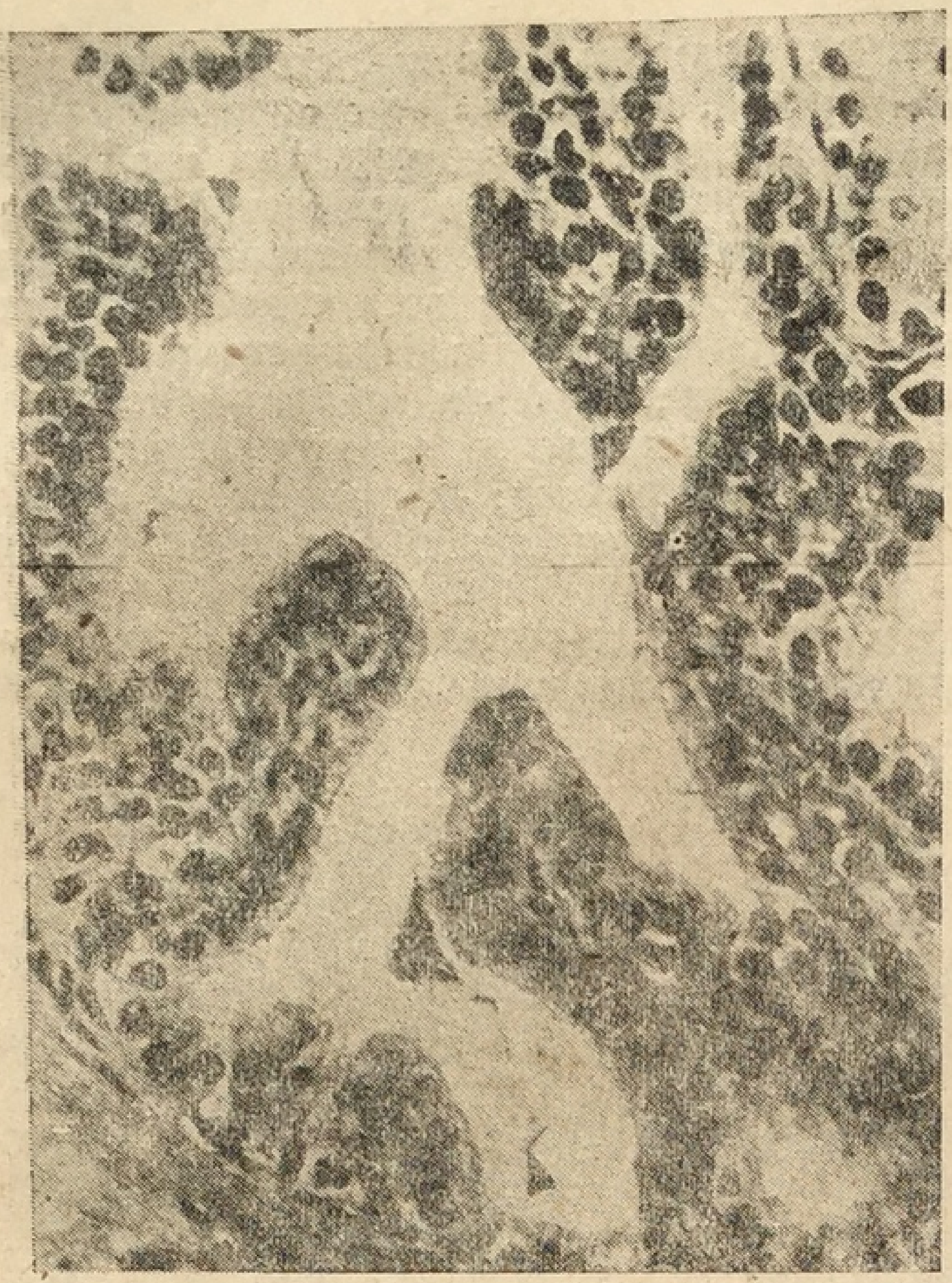


Рис. 125. Слизистая семенного пузырька мыши 17 г веса спустя 11 дней после кастрации. Эпителий низкий, кубический. Секреторных гранул не заметно.

Петушиный, или гребневый, тест. Кастрируют петухов или петушков. После сморщивания гребня и достижения им константной минимальной величины кастратам начинают вводить активный экстракт. При больших дозах, содержащих достаточное количество «петушиных единиц», уже через 10 дней гребень разрастается, делается красным и почти ничем не отличается от гребня нормальных петухов. Если введение экстракта прекратить, гребень редуцируется вновь. Рис. 127 очень наглядно демонстрирует действие полового гормона, выделенного из мочи Кабаком. Увеличение гребня можно измерять планиметром, зарисовывая его контур по тени на экране.

С помощью этих тестов в настоящее время определяется активность выделенных из семенников или мочи половых гормонов. Однако, когда стали изучать полученные экстракты и определять активность выделенных из них чистых веществ (Фраттини, Бутенанд), оказалось, что чистые препараты мужского полового гормона действуют только на слизистый эпителий, приводя его в состояние гипертрофии, но совершенно не действуют на гладкую мускулатуру; иначе говоря, при очистке терялась их активность. Полное же восстановление семенных пузырьков и других вторичных половых признаков, находящихся в зависимости от полового гормона, возможно только в том случае, если вместе с очищенным гормоном вводить и продукты разрушения тканей семенника (Фрейд и др.), очевидно содержащих какие-то дополнительные вещества, входящие в состав неочищенного гормона при его получении.

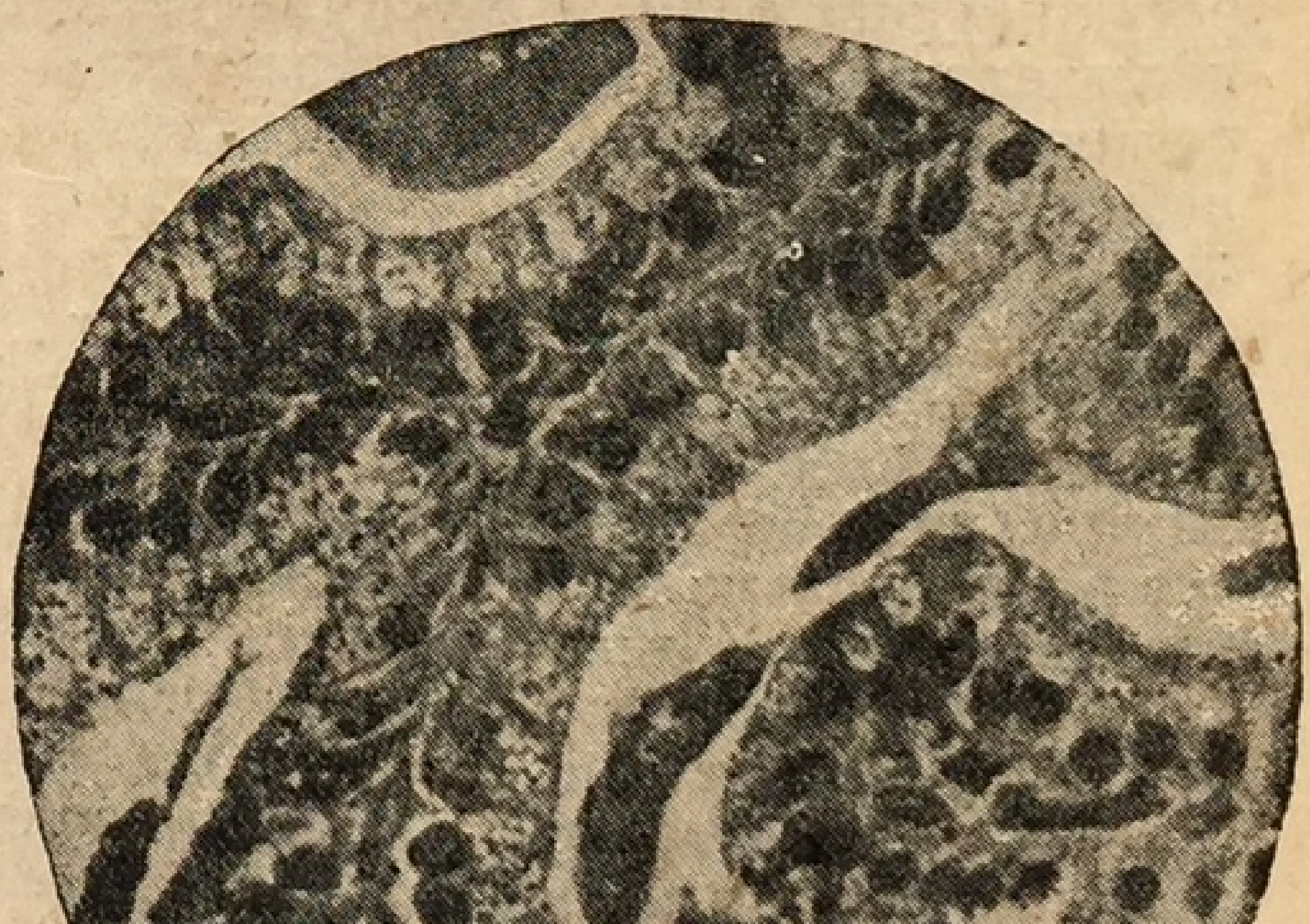


Рис. 126. Слизистая оболочка семенного пузырька мыши 17 г веса через 15 дней после кастрации при ежедневной инъекции полового гормона. Эпителий высокий, цилиндрический, с зернами секрета (по Мартиусу).

Изучение этих дополнительных веществ показало, что они содержат большое количество стеролоподобных соединений, гомологичных эстрину или даже содержащих эстрин. А так как почти одновременно было доказано, что женский гормон можно выделить из мочи самцов, а мужской из мочи самок, то возникло предположение, не являются ли эти дополнительные вещества, необходимые для полного восстановления пузырьков, женским половым гормоном. Вводя животным менформон (кетогидроэстрин), Фрейд мог убедиться, что этот гормон у обоих полов вызывает гипертрофию мускулатуры, но совершенно не действует на гипертрофию редуцированного эпителия. Отсюда становилось ясным, что, комбинируя мужской гормон с женским, можно получить полное восстановление семенных пузырьков кастратов, что и было доказано Фрейдом. Но замечательно, что если животные (мыши) были кастрированы до наступления половой зрелости, а подвергнуты опыту во взрослом состоянии, то у них не удавалось комбинацией мужского и женского полового гормонов получить разрастания атрофированных семенных пузырьков, так как эстрин уже не действует на рост гладкой мускулатуры.

Эти опыты и одновременное нахождение в организме самцов и самок обоих половых гормонов поставили на очередь проблему большого теоре-

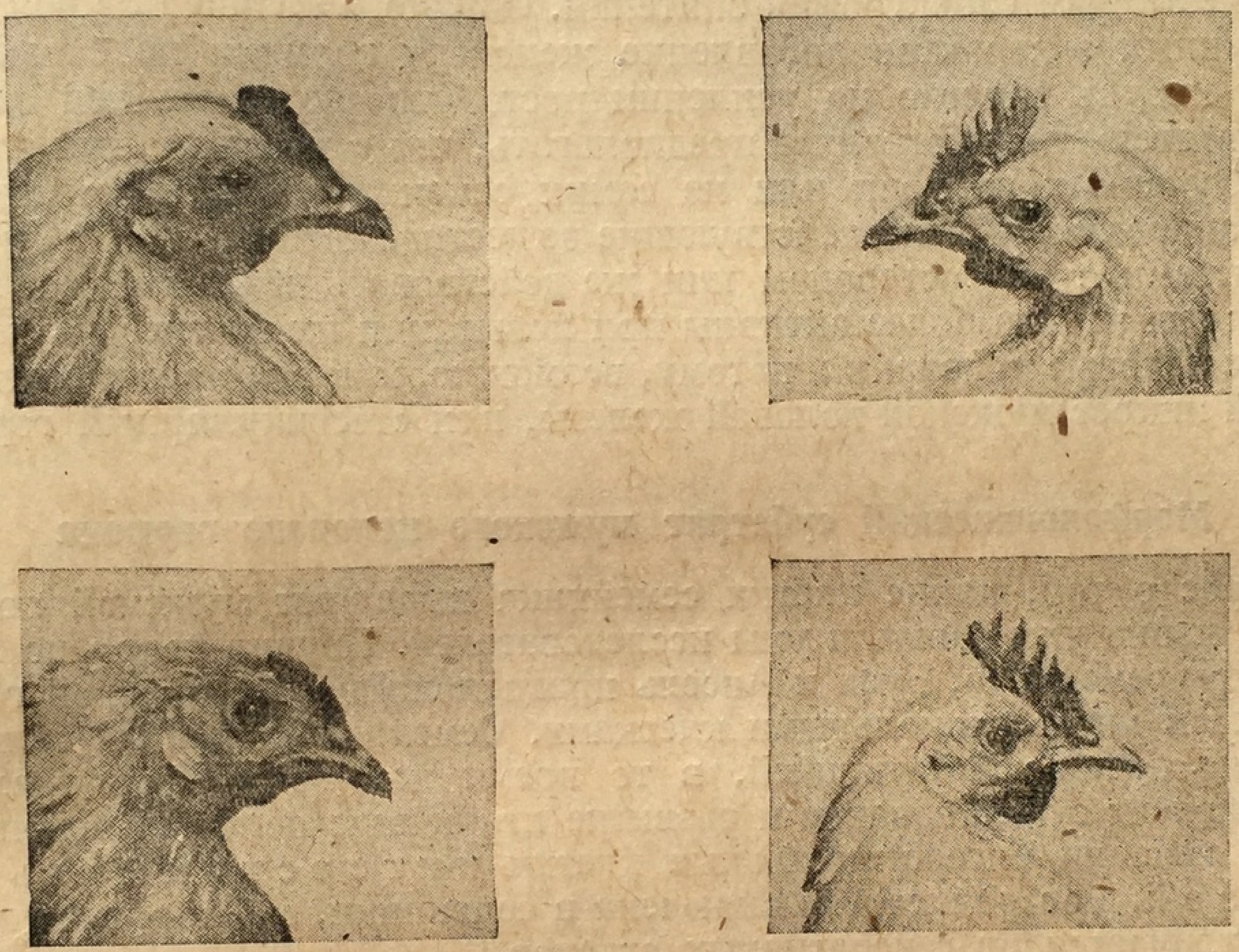


Рис. 127. Увеличение гребня кастрированных петухов после 6 ежедневных инъекций мужского полового гормона в опытах Кабака. Слева кастраты до начала инъекции, справа они же спустя 10 дней от начала введения гормона (по Кабаку).

тического значения: не является ли становление вторичных половых признаков и при нормальном развитии результатом влияния на них двух гормонов—мужского и женского? Это влияние или, правильнее, регуляцию образования признаков не нужно, однако, понимать как взаимную нейтрализацию или антагонизм гормонов, в результате которого деятельность одного гормона подавляется другим. Гормоны, как мы видим, действуют на различные ткани, но правильный результат достигается при их определенном количественном соотношении; иначе говоря, для нормального развития вторичных половых признаков они должны быть строго сбалансированы в организме.

В 1934 г. мужской половой гормон был выделен Бутенандтом в чистом виде и настолько хорошо изучен химически, что сейчас получают его синтетическим путем. Это синтетическое вещество было названо андростероном; по своему составу андростерон оказался весьма близким к эстрину. Испытанный на гребневом тесте (Гринвуд, Близ, Келлоу), он обнаружил большую активность. Дозы в 0,5 мг вызывают достаточное разрастание гребня уже на пятый день после начала инъекций, причем возраст кастрата не имеет существенного значения. Если же вводить 2,5—5 мг ежедневно, то в течение нескольких недель у лекгорнов происходит полное восстановление гребня (Келлоу и Паркес); одновременно можно убедиться и в гипертрофии vas defferens, редуцирующегося до минимума у кастратов. Испытания на млекопитающих дали менее отчетливые результаты. У кастрированных крыс и морских свинок (Келлоу и Динсли) ежедневным введением 2 мг андростерона в течение 14 дней удается полностью восстановить до нормального веса простату и семенные пузырьки (1 мг действует восстанавливающе только на простату). У мышей эти дозы остаются неэффективными. Гистологическое исследование подтверждает данные относительно веса; так, у крыс простата и семенные пузырьки нормальны по строению, а у мышей замечается некоторая гипертрофия эпителия. Однако в отличие от различных неочищенных экстрактов добавление женского гормона не сказывается сколько-нибудь заметно на усилении роста атрофировавшихся органов. Это обстоятельство заставляет предполагать, что в неочищенных экстрактах, полученных из мочи или из самих семенников, имеются какие-то другие андрокинетически действующие вещества, которые могут быть или синергистами с андростероном или же действовать независимо от андростерона; эти начала более активны при испытании их на гребень и на зависимые половые признаки и потому, возможно, как раз представляют настоящий инкрет мужской половой железы, или «тестикулярный гормон».

Морфологический субстрат мужского полового гормона

Вопрос о том, какие клетки семенника выделяют мужской половой гормон, давно уже занимал умы исследователей. Изучив подробно гистоструктуры семенника, Буен и Ансель предположили, что половой гормон выделяется интерстициальными клетками. Семенные канальцы обладают воспроизводительной функцией, в то время как от интерстициальной ткани зависит существование и развитие вторичных половых признаков. Авторы назвали интерстициальные клетки интерстициальной железой, которая хотя и включена в семенники, но морфологически резко отличается от генеративных отделов.

Немного позднее Штейнах и Липшюц на основе этой концепции развили аналогичную теорию, предложив называть интерстициальную ткань пубертатной железой. Наиболее серьезным подтверждением своей теории Штейнах считал установленные многими исследователями темпы развития интерстициальной ткани. Интерстициальная ткань появляется в семенниках и диференцируется раньше, чем половые клетки (Буен и Ансель, Шампи, Уайтхед), а в дальнейшем между развитием половых признаков и развитием интерстициальной ткани существует прямая хронологическая зависимость.

Эта теория имела в свое время большой успех и, казалось, подтверждалась в эксперименте. Указывалось, например, что после длительного теплового перегревания животных (Штейнах и Каммерер, Кру и др.) или после облучения рентгеновскими лучами (Шенберг, Бергонье и Трибондо, Рего и Дюбрейль) сперматогенез приостанавливается, а количество интерстициальной ткани увеличивается; соответственно этому отмечается повышение половой активности у взрослых самцов и более или менее нормальное развитие вторичных половых признаков, характеризующих самца подопытных животных, взятых в опыт до наступления половой зрелости.

Однако дальнейшие как физиологические, так и особенно морфологические исследования не подтвердили теории Штейнаха. Она подверглась серьезной критике и в настоящее время в том виде, в каком ее предлагали защитники теории пубертатной железы, совсем оставлена.

Так, было показано, что у куриных в период наибольшей половой активности интерстициальная ткань отсутствует (Песар и др.). В яичке млекопитающих она обнаруживает такие видовые и индивидуальные колебания, что трудно предположить наличие связи между развитием вторичных половых признаков и существованием интерстициальной ткани. У сумчатых и оленей интерстициальная железа достигает максимума своего развития задолго до полового созревания, а своего минимума—как раз в период наибольшей половой активности (Шампи).

Далее было обнаружено (Шампи, Расмусен), что у животных, подвергающихся зимней спячке, максимум развития интерстициальной ткани совпадает с остановкой сперматогенеза к осени, а не с максимальным развитием половых признаков.

Указывалось также, что при крипторхизме, когда интерстициальная ткань, как мы уже знаем, мощно развита в семеннике, усиления полового влечения не происходит, наоборот — более часты случаи полного его исчезновения, далее не усиливается и развитие вторичных половых признаков.

Опыты с облучением рентгеновскими лучами также возбуждают некоторое сомнение; хотя сперматогенез, как мы видели, приостанавливается, половое влечение иногда даже усиливается. Это повышение полового влечения после облучения получило совершенно новое толкование в свете позднейших опытов с перевязкой протоков и экспериментальным разрушением ткани семенников.

Эти же опыты послужили основанием для выяснения роли семенных клеток в выделении секрета. В самом деле, если разрушение герминативных клеток ведет к повышению эффективности семенника как эндокринного органа (после перерезки сосудов, их перевязки или травмы), то, следовательно, половой гормон при своем образовании как-то связан с наличием половых клеток, при массовом разрушении которых он выделяется в большем количестве, чем в норме. Очень возможно, что его выработка обусловливается не определенным клеточным элементом, а образуется в результате обмена веществ всех тканей яичка, как это утверждают Шампи и Мэтти. Более определенно высказывается Немилов, показавший в ряде своих гистофизиологических работ, что частичная гибель половых клеток с распадом стенки канальца наблюдается и в норме, в эксперименте мы только усиливаем этот процесс. Поэтому можно предположить, что освобождающиеся при этом продукты разжижения сертолиева синцития вместе с продуктами гистолиза отпадающих спермиогенных элементов и составляют при поступлении в кровяное русло самое существенное из того, что физиологически действует в качестве мужского полового гормона. Так ли это, покажут дальнейшие опыты. Вероятнее всего решение этого вопроса будет получено, как нам кажется, на рентгенизованных инфантильных животных. Длительным местным облучением можно, как показал недавно Щеголев, добиться полного исчезновения первичных половых клеток. Дальнейшие наблюдения над такими животными, проведенные в плане обычных эндокринологических экспериментов, несомненно вскроют нам значение каждой отдельной ткани, входящей в состав семенника.

РОЛЬ ГИПОФИЗА В НОРМАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЛОВОГО АППАРАТА

Клинические наблюдения уже давно указывали, что развитие и нормальное функционирование половых гонад связано с передней долей гипофиза. Было известно, что недоразвитие гипофиза в детском возрасте влечет за собой недоразвитие полового аппарата и особенно гонад, а у женщин акромегаличек зачастую наблюдаются аменорея и дегенеративные изменения в яичниках. Далее неоднократно было установлено, что и при кастрации в гипофизе в свою очередь появляются характерные гистологические изменения. Однако только за последние годы, когда техника гипофизектомии была разработана для различных животных настолько хорошо, что оказалось возможным, не разрушая основания мозга, удалять гипофиз, было положено начало выяснению взаимозависимости между гипофизом и половыми гонадами. Исследуя последствия гипофизектомии, можно было убедиться, что после этой операции, произведенной до наступления полового созревания, гонады останавливаются в своем развитии на той стадии, на которой застала их гипофизектомия. Если же гипофизектомия была произведена после полового созревания, то хотя гонады и не инволюируют, но в них как правило наступает приостановка развития половых продуктов (рис. 128, 129).

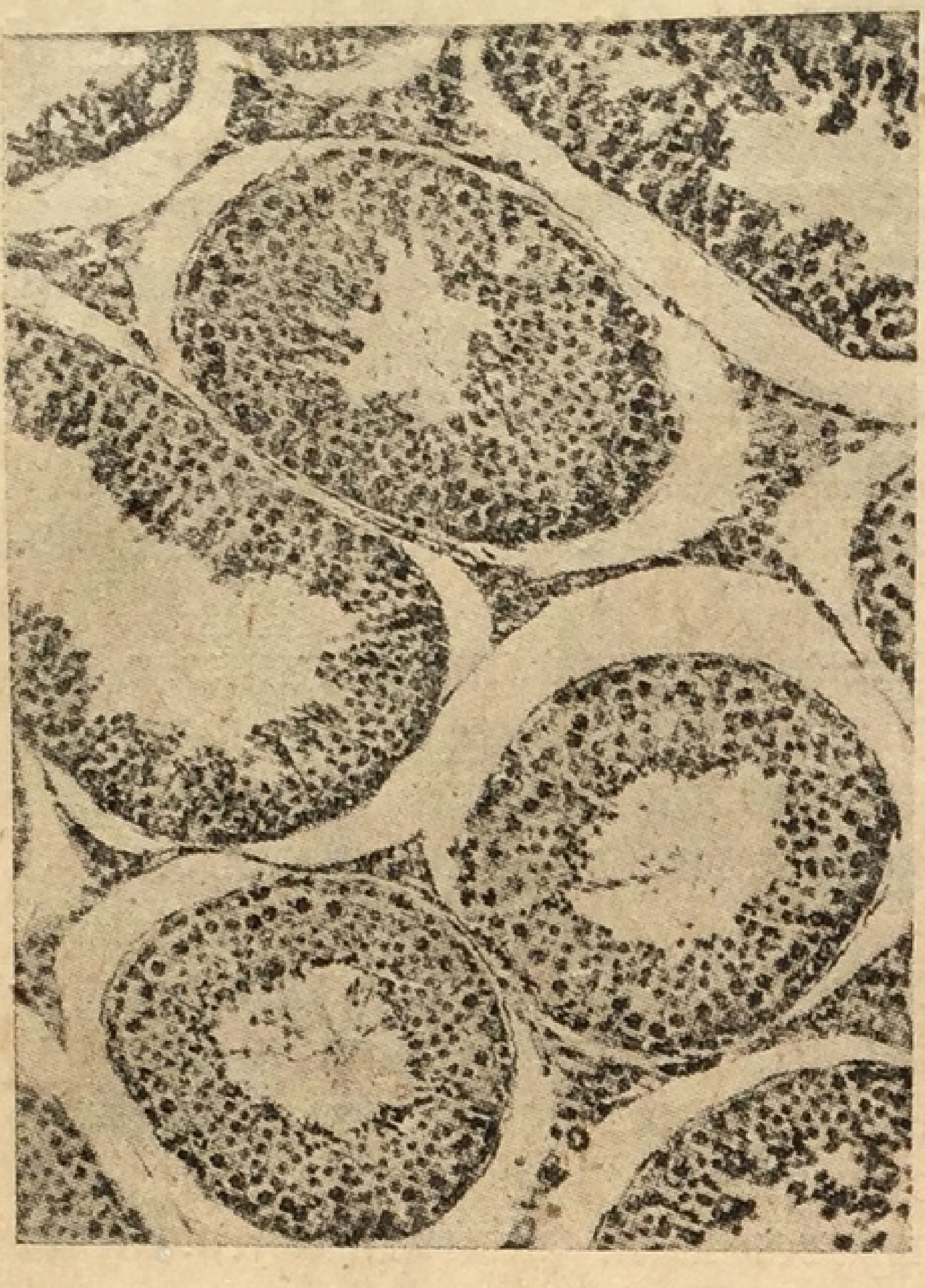


Рис. 128. Семенник нормального хорька.

Пересадка гипофиза ведет к возобновлению приостановившегося сперматo- и овогенеза у взрослых животных и вызывает дальнейшее развитие у инфантильных, если половой аппарат остановился в своем развитии. Таким образом этими опытами с обратными пересадками частей гипофиза было установлено, что для нормального функционирования половых гонад главное значение имеет передняя доля. Когда это было выяснено, перешли к опытам с вытяжками, которые, как оказалось, тоже дают эффект, если эти вытяжки вводить под кожу опытному животному.

Работая с вытяжками, Лонг и Ивенс впервые показали, что и у нормальных, некастрированных самок грызунов, получивших несколько инъекций подряд, не только увеличивается рост и проявляется склонность к ожирению, но в яичнике появляются в большом количестве лютеиновые клетки, матка значительно уменьшается, течка прекращается, — другими словами, вытяжки при длительном воздействии как бы вызывают преждевременное созревание и лютеинизацию фолликулов.

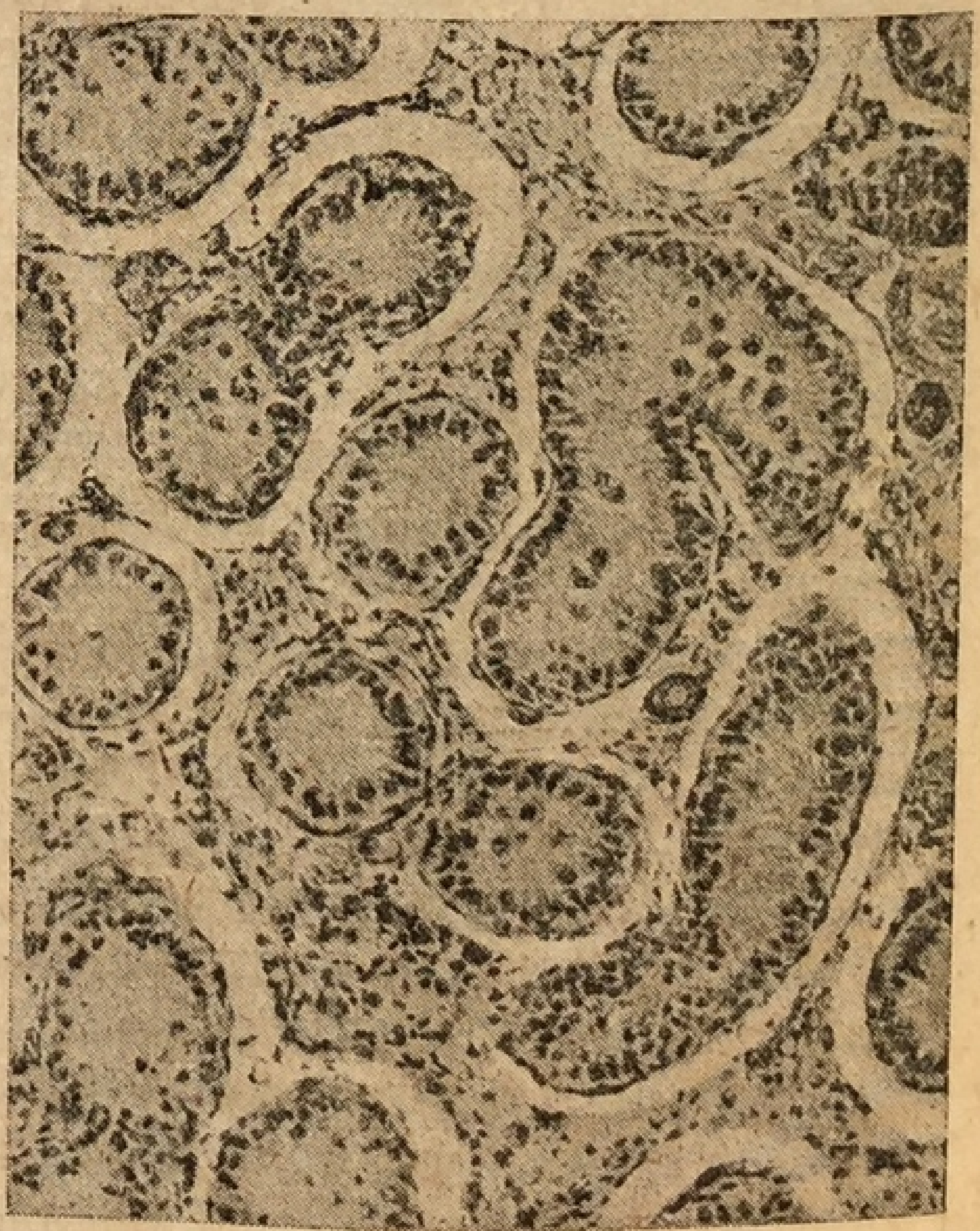


Рис. 129. Семенник гипофизектомированного хорька на 30-й день после операции (по Гиллу и Паркесу).

Несколько позднее Цондек и Ашгейм, повторяя опыт с трансплантацией, пересадили гипофиз молодым инфантильным самкам и получили в результате типичную картину раннего полового созревания: у животных появилась течка, матка увеличилась в несколько раз, а при гистологическом исследовании яичников помимо большого количества развивающихся фолликулов наблюдалось появление больших фолликулов с кровоизлиянием в их полость. Одновременно можно было убедиться в наличии развивающихся желтых тел, в составе которых можно было найти остатки овоцитов (рис. 130 и 131).

Эти опыты были подтверждены многочисленными исследованиями, но окончательный их анализ сделался возможным только после того, как Цондек и Ашгейм и независимо от них Ивенс и Симпсон получили гонадостимулирующий экстракт из передней доли, а затем в чистом виде выделили активные вещества из мочи беременных женщин и различных животных.

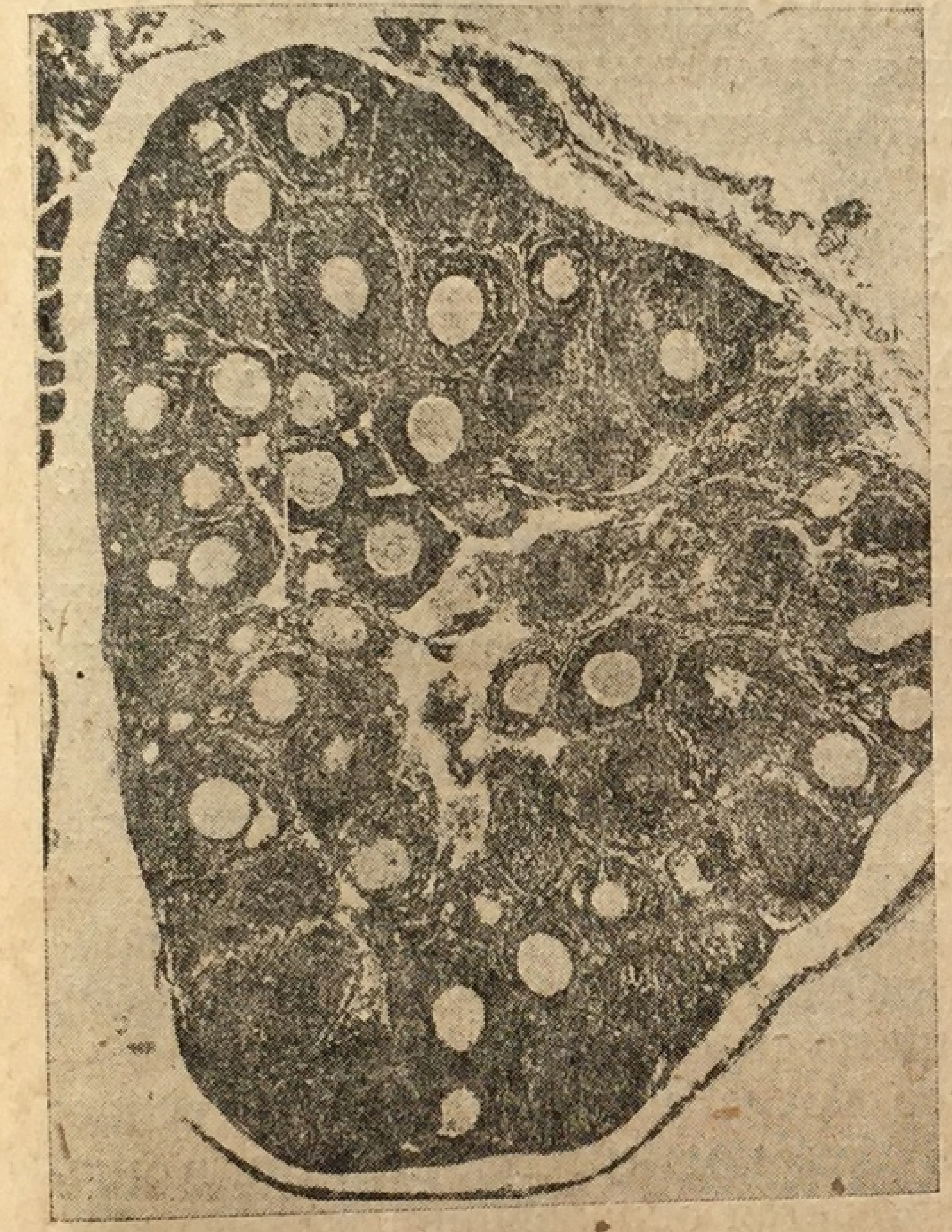


Рис. 130. Яичник инфантильной 3—4-недельной мышки (контрольное животное).

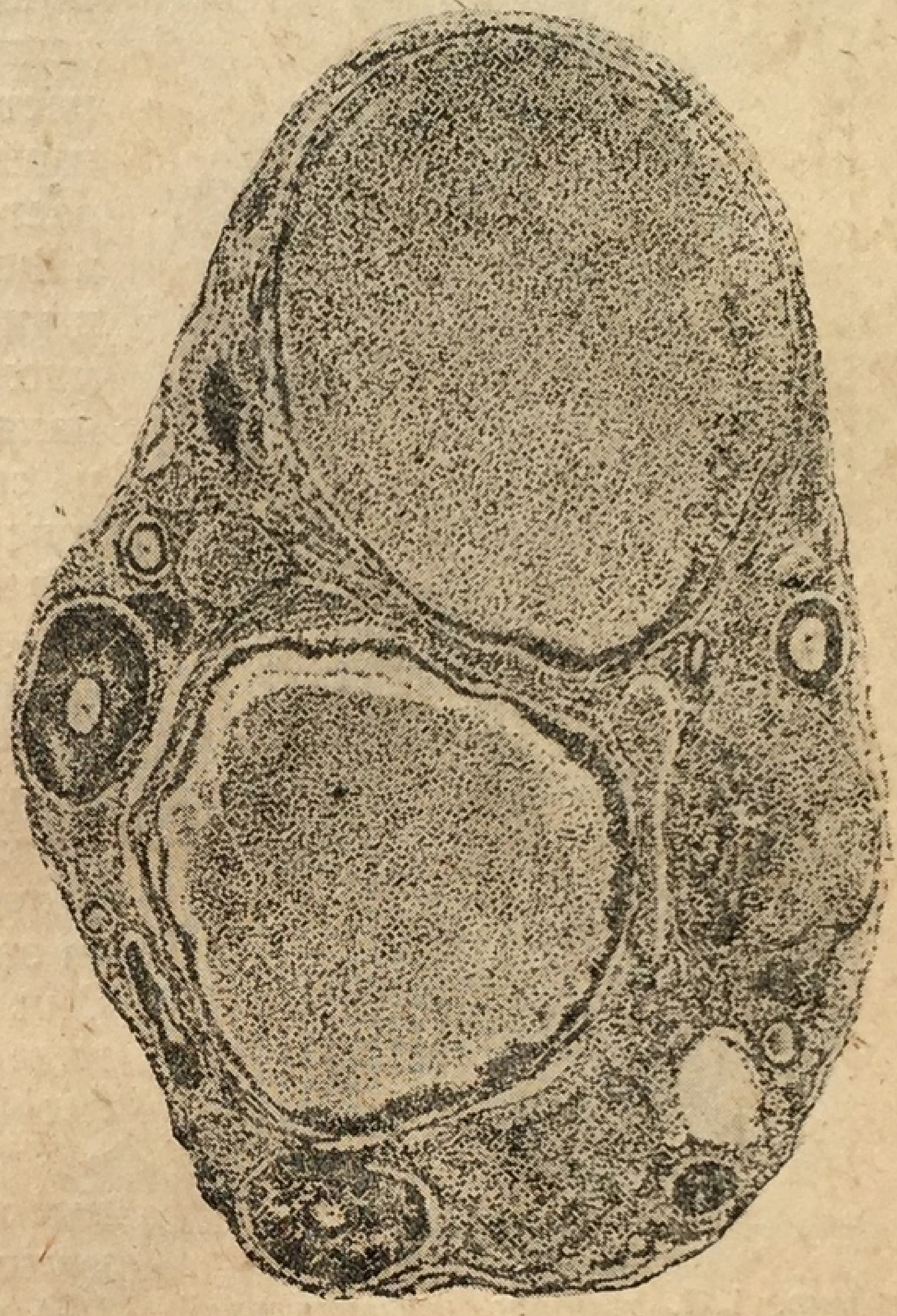


Рис. 131. Яичник инфантильной мышки спустя 72 часа после имплантации ей передней доли гипофиза. Два огромных наполненных кровью фолликула. (Рис. 130 и 131—из Цондека.)

Это чистое гонадостимулирующее вещество, полученное из мочи, было названо Цондеком проланом.

Инъицируя пролан в небольших дозах или трансплантируя переднюю долю гипофиза нормальным самкам, можно получить у них уже через 100 часов после введения типичную течку, сопровождаемую характерными явлениями в яичнике. Если же вводить гонадостимулирующие вещества кастрированным животным, то течки получить не удается. Следовательно, пролан действует только через гонаду.

То же положение остается правильным и для самцов: у кастратов семенные пузырьки инволюируют и разрастаются вновь только после трансплантации им ткани семенника или введения полового гормона. При введении кастратам пролана никакого увеличения семенных пузырьков и простаты не происходит. Но, вводя пролан инфантильным самцам, можно получить у них быстрое разрастание семенных пузырьков и простаты до тех размеров, какие эти органы имеют у половозрелых животных.

В чем же выражается действие гонадостимулирующих веществ передней доли на гонады?

По Цондеку, очень тщательно изучившему на гистологических срезах гонады животных (крыс и мышей), которым был трансплантирован гипофиз, изменения эти выражаются в следующем. Вслед за трансплантацией уже через 24—48 часов яичники начинают набухать, делаясь гиперемичными; в фолликулах, находящихся в стадии созревания, начинает резко выступать theca interna, а в первичных фолликулах в клетках образующейся granulosae замечается усиление митотической деятельности ядер. В стадии проэструса, наступающей обычно через 72 часа после имплантации, гиперемия яичника усиливается, особенно в сосудах, проникающих в thecae internae; начинаются быстрый рост и диференцировка фолликулов за счет размножения их клеток, в результате чего появляются фолликулы с большой полостью и cumulus, вдающимся в эту полость (рис. 131). Theca interna становится еще более отчетливо выраженной вследствие резкого разграничения ее клеток, заметно увеличившихся в количестве. В этой стадии обращает на себя внимание кровоизлияние в полость некоторых особенно увеличившихся фолликулов. Эти фолликулы с кровоизлиянием при вскрытии животного заметны даже невооруженным глазом. Они представляются с поверхности то в виде красновато-синих, то синевато-фиолетовых точек, названных Цондеком кровяными точками. Интерстициальные же клетки не изменяются ни в количестве, ни по своей структуре. Через 80—100 часов после имплантации наступает течка. В этот промежуток времени в яичнике начинается образование желтых тел, в центре которых можно видеть овоциты, иногда с разделившимся надвое ядром, и частичная лютеинизация granulosae более крупных фолликулов. В более мелких фолликулах можно видеть митозы яйцеклеток и дегенеративные изменения в клетках их гранул. Вся картина в общем напоминает яичник, охваченный целиком процессом лютеинизации. Очень часто в granulosa крупных развившихся фолликулов наступает только частичное превращение ее клеток в лютеиновые клетки, и тогда они располагаются по периферии, оттесняя нелютеинизированные клетки к середине (рис. 132). В дальнейшем—конец эструса и переход к метаэструсу— вследствие продолжающейся лютеинизации образуются многочисленные желтые тела, хотя все еще можно встретить и большие фолликулы с типичным cumulus oophorus внутри. Но оказалось, что при введении пролана, как и при введении экстрактов из гипофиза, можно вызвать не только ускоренное созревание и частичную лютеинизацию, но и образование желтых тел, а исследование труб обнаружило находящиеся в них вполне созревшие яйца (рис. 133 и 134).

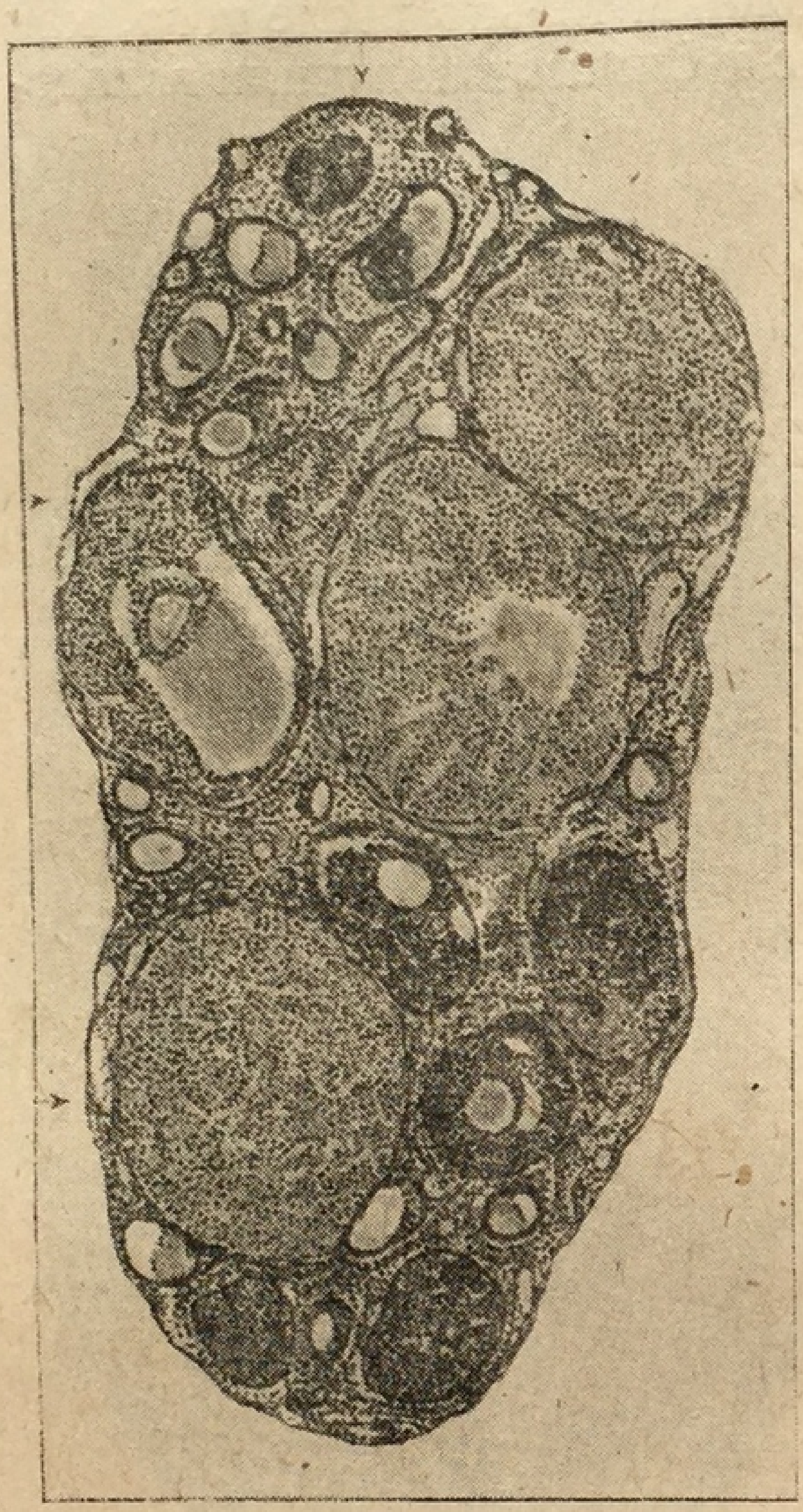


Рис. 132. Яичник инфантильной мышки спустя 100 часов после имплантации передней доли гипофиза.

Многочисленные желтые тела (в срезе попалось их 3); один фолликул с частичной лютеинизацией, у маленьких фолликулов отчетливо выраженная пролиферация клеток theca interna (из Цондека).

Таковы гистологические изменения, описанные Цондеком. Нет никакого сомнения, что эти изменения демонстрируют ускорение созревания фолликулов всех стадий под влиянием гонадостимулирующих веществ[1]. Все описанные изменения, хотя и связаны между собой незаметными переходами, однако могут быть разделены на три процесса или реакции: 1) созревание фолликулов, овуляция, разрешение течки; 2) образование кровяных точек; 3) лютеинизация, образование corpora lutea atretica.

Дальнейший анализ экстрактов, получаемых из гипофиза, и гонадостимулирующих веществ из мочи привел Цондека к заключению, что первая и вторая реакции возбуждаются одним началом, а третья реакция—другим. Первое вещество Цондек назвал веществом, стимулирующим созревание, или проланом А, а второе—лютеинизирующим веществом, или проланом В.

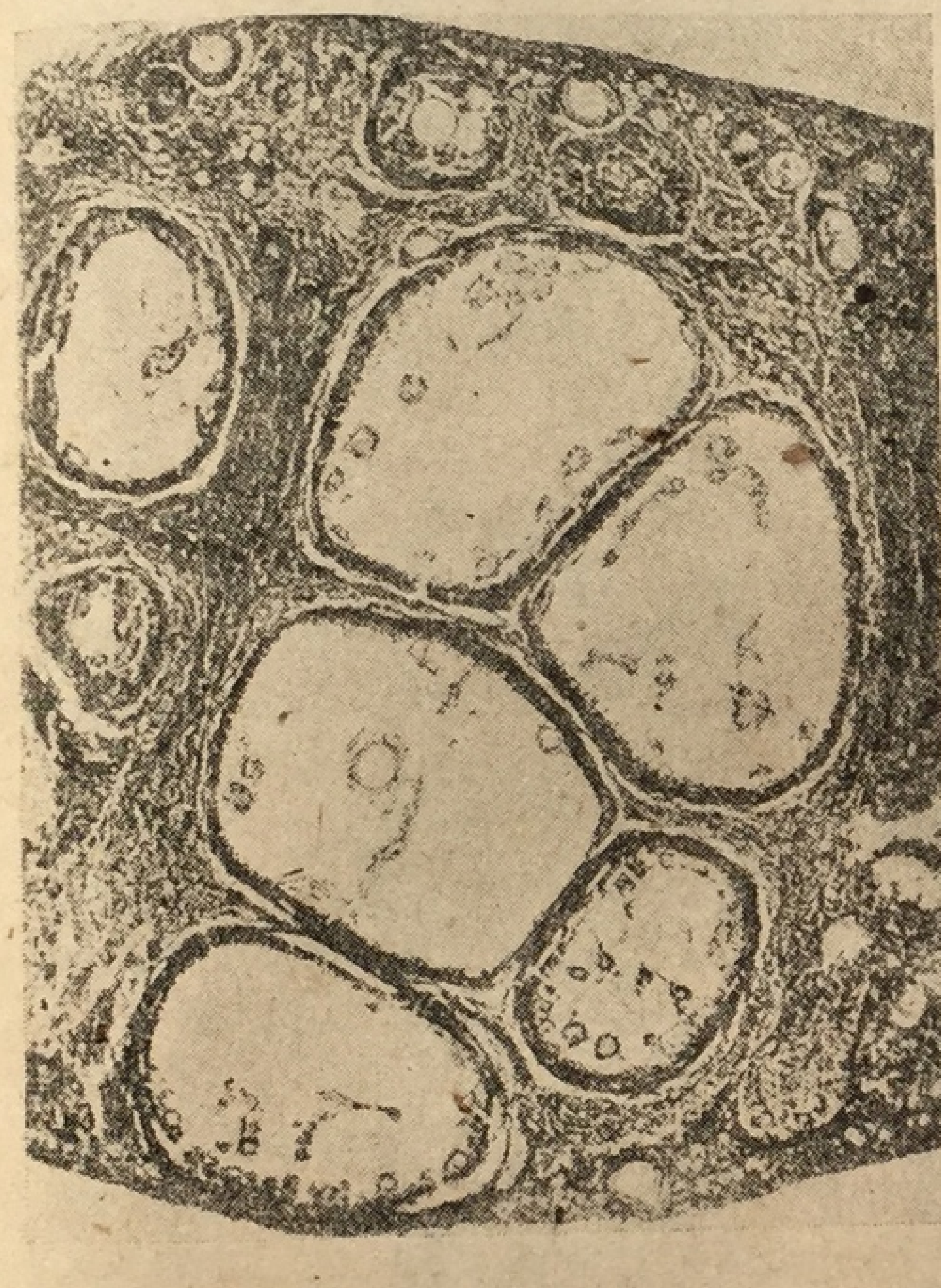


Рис. 133. Часть яичника неполовозрелой крольчихи, взятой за контроль.

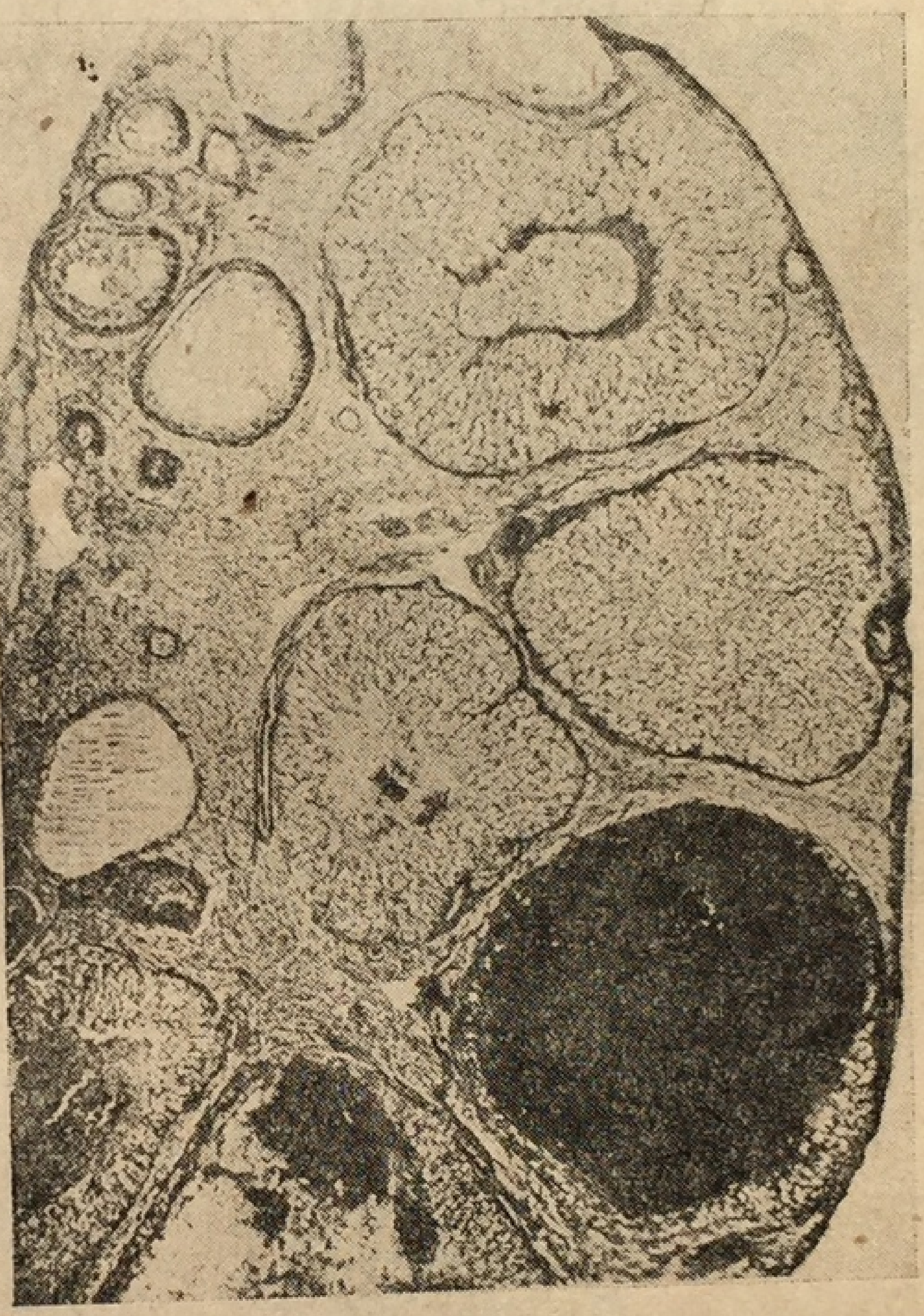


Рис. 134. Яичник неполовозрелой крольчихи, которой был введен гормон передней доли. Крольчихи происходили из одного помета. Развитие желтых тел и кровяных точек (по Рейсу и Лангендорфу).

Сопоставляя действие этих гормонов с фазами всего полового цикла, можно предположить наличие следующего соподчинения гормона отдельным фазам. Выделяемый передней долей гормон А стимулирует образование фолликулов и их созревание. Образующийся в фолликулах фолликулин вызывает у животных течку, а у человека—перестройку слизистой матки до начала прегравидной фазы. Впрочем у человека фолликулин продуцируется и в желтом теле, следовательно соподчиненная выработка гормона А в гипофизе продолжается непрерывно. После разрыва фолликула у человека включается образование и гормона В, возможно вследствие каких-то раздражений, обусловленных этим разрывом. У животных гормоны А и В продуцируются, повидимому, последовательно, так как в желтых телах животного содержится только прожестин (лютеин) и отсутствует фолликулин. До разрыва фолликулов выделяется гормон А, а после разрыва начинает выделяться гормон В.

---

[1] Интересно, что, повидимому, никакого видового различия между гонадостимулирующим веществом не существует, так как описанные изменения можно вызвать, пересаживая в достаточном количестве переднюю долю гипофиза любого животного.

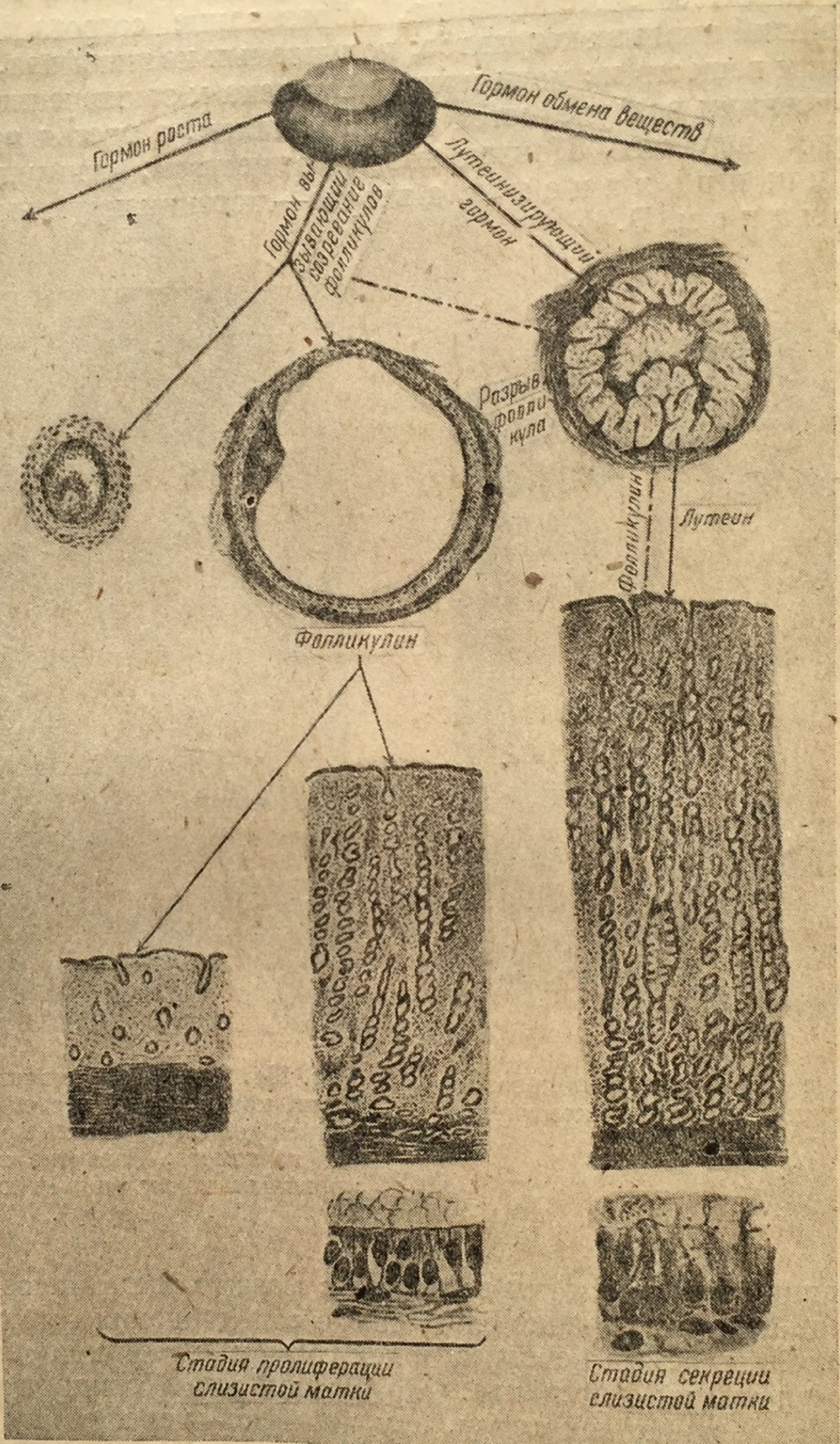

Гормон роста
Гормон обмена веществ
Гормон вы
вызывающий созревание фолликулов
Лютеинизирующий гормон
Разрыв фолликула
Фолликулин
Лютеин
Фолликулин
Стадия пролиферации слизистой матки
Стадия секреции слизистой матки

Рис. 135. Схема зависимости функции женского полового аппарата от передней доли гипофиза (из Цондека).

Таким образом ритм выделения гипофизом инкретов А и В, а также и правильное количественное и качественное соотношение обусловливают ритм яичника, который в свою очередь обусловливает ритм своего полового аппарата, а следовательно, и всей половой функции животного. Приводимая схема без дальнейших пояснений демонстрирует гипотезу Цондека (рис. 135).

Однако эта гипотеза существования гормона в двух формах (А и В) встретила существенные возражения. Во-первых, до сих пор не удалось разделить химически эти вещества настолько хорошо, чтобы получить в каждом случае типический эффект: или одно ускорение созревания, или одну лютеинизацию; а во-вторых, Ивенсом и Симпсоном было показано, что при самой тщательной очистке гонадостимулирующие вещества, полученные как из гипофиза, так и из мочи, обладают одновременно двойным действием, т. е. стимулируют созревание и вызывают лютеинизацию. Правда, можно получить очищенные препараты, которые вызывают после разовых инъекций только ускорение созревания, но они же после нескольких инъекций дают и эффект лютеинизации. Далее растворы очищенных препаратов в одной дозе дают стимулирующий эффект, в другой—вызывают лютеинизацию. Не менее интересно сопоставление эффекта действия на яичники взрослых и молодых самок. Яичники взрослых самок всегда менее чувствительны, чем молодых; в яичниках взрослых крыс никогда не наблюдается овуляции под воздействием гонадостимулирующих начал, в то время как в яичниках инфантильных животных овуляция может иметь место. Сопоставляя чувствительность реакции яичника с наличием желтых тел, можно предположить, что она тем меньше, чем больше осталось или содержится желтых тел в данном яичнике. Это и понятно, так как желтые тела, как мы уже говорили выше, задерживают наступление овуляции. Все это вместе взятое заставляет предполагать, что отдельных форм гонадостимулирующих веществ (А и В) (Локер и Теллер) не существует; для проявления различного действия имеет скорее значение количество этого вещества, выделяемое в данный момент гипофизом, а также и состояние тканей самого яичника.

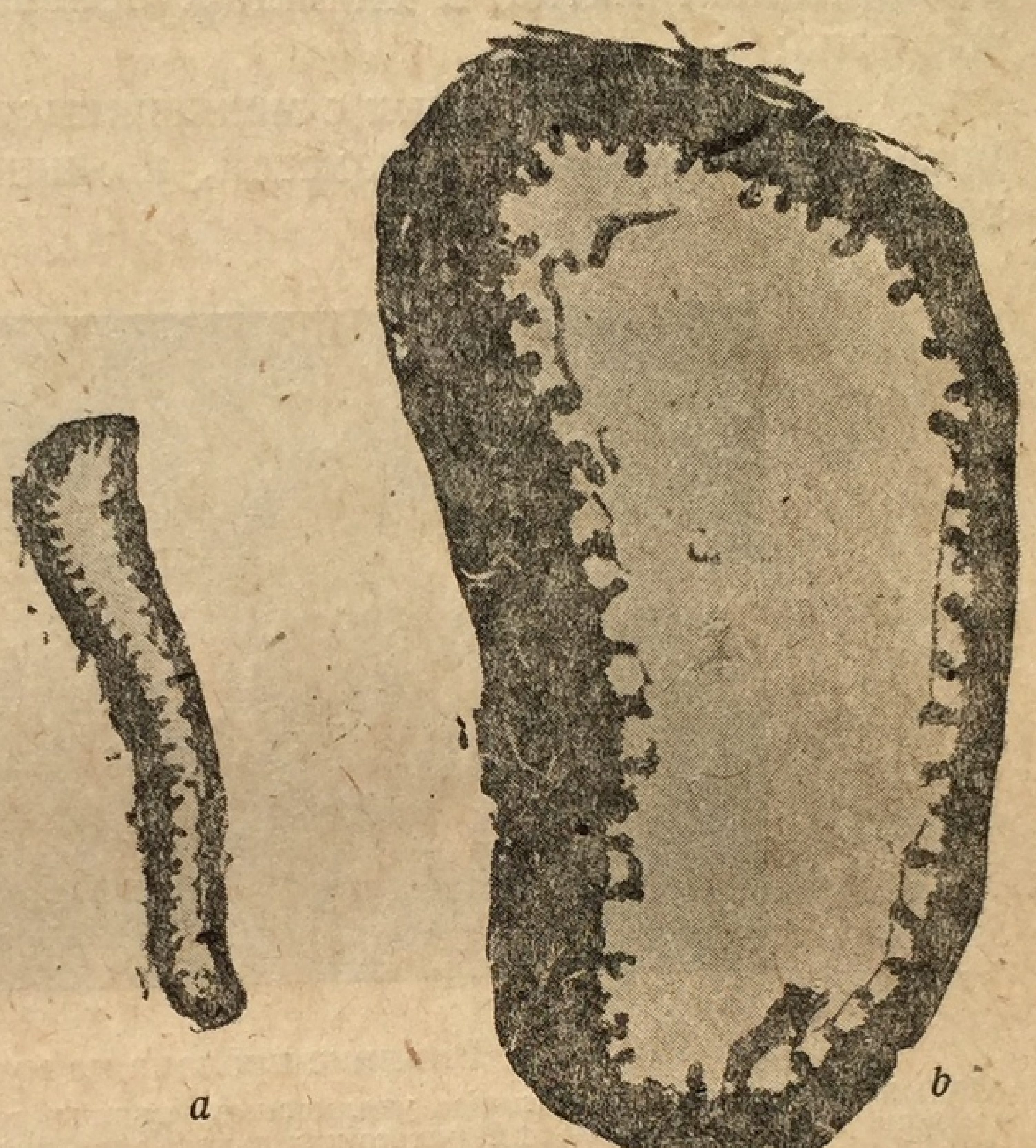


Рис. 136. Действие пролана на матку инфантильного животного.

a—матка контрольного животного в псперечном разрезе; *b*—матка животного, которому вводился пролан (из Цондека).

Прав ли Цондек или Ивенс и Симпсон, покажет ближайшее будущее. Пока мы должны признать, что установление зависимости полового ритма от передней доли гипофиза и выделение пролана из мочи вписали одну из самых интересных глав в эндокринологию.

Выделенный из мочи пролан вследствие легкости его получения открыл большие возможности и в отношении эксперимента на различных животных. Оказалось, что при разовых дозах в яичнике спустя 100 часов начинаются характерные изменения, описанные выше при имплантации, т. е. образование кровяных точек и развитие явлений лютеинизации. Соответственно наступает и увеличение матки с характерным изменением ее слизистой (рис. 136).

При длительном введении инфантильным мышам и кроликам можно было получить гигантские матки, дающие ту же окраску, как и матки беременных. У кроликов после 14-дневного введения пролана А и В наступали прегравидные изменения в слизистой увеличенной матки, а яичник увеличивался почти в 6—8 раз против нормы. В этом увеличенном яичнике можно было найти и огромные фолликулы с кровоизлиянием, вокруг которых развивались мощные theca interna и granulosa.

Несколько иначе протекает реакция на длительное введение пролана у взрослых самок. Цондек различает три характерных типа реакции:

1) длительный диэструс с затяжной чешуйчатой стадией: большая стекловидная матка; в яичниках большие фолликулы и одиночные желтые тела;

2) неправильный цикл с меняющимся маточным секретом; матка большая с прегравидной слизистой, в яичниках кровяные точки и желтые тела;

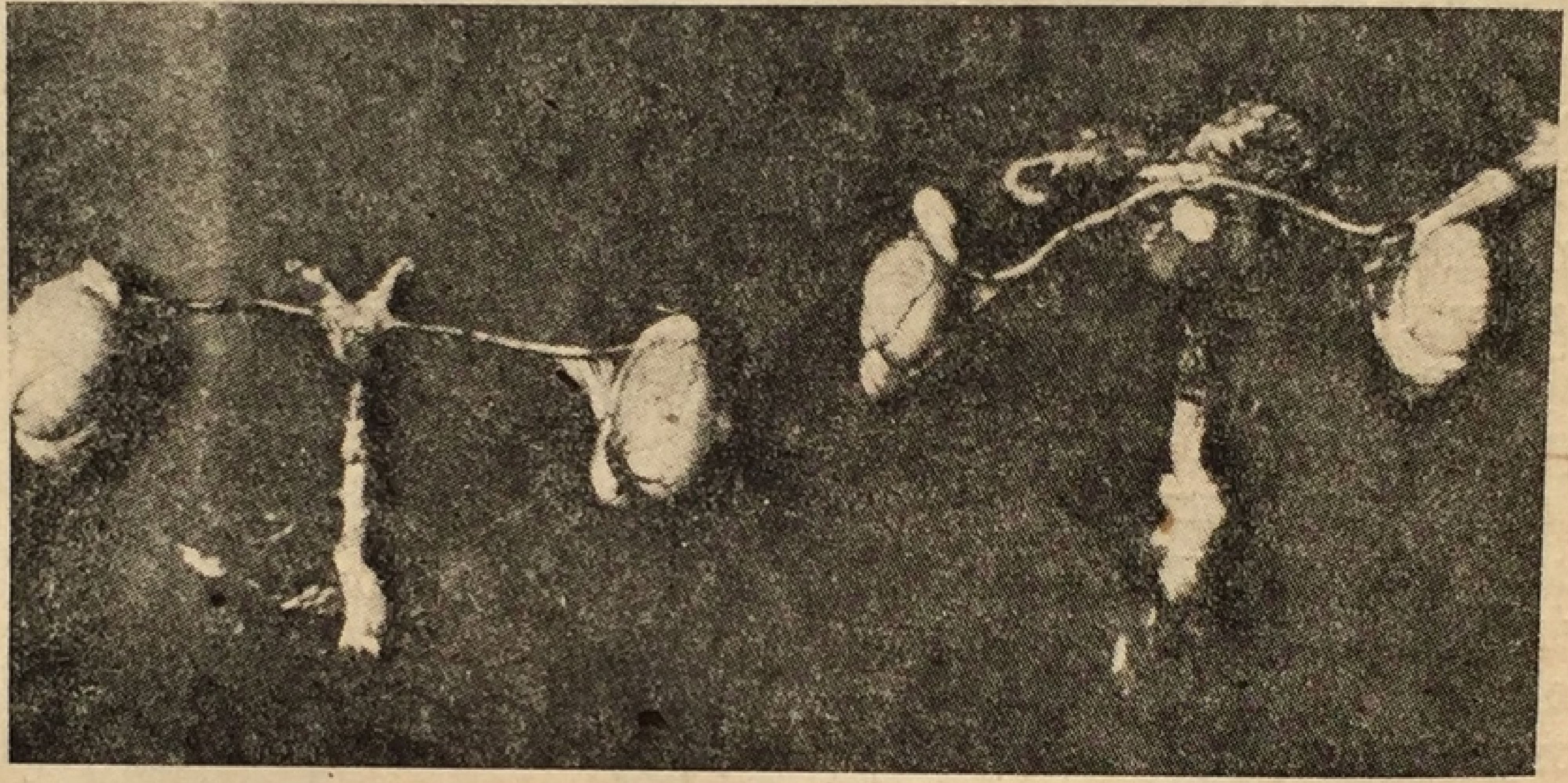


Рис. 137. Влияние пролана на мужскую половую железу.
Фото демонстрирует отчетливое увеличение семенных пузырей и предстательной железы. На левой стороне рисунка половой аппарат контрольного животного, на правой—проланизированного животного.

3) прекращение течкового цикла; матка варииррует по величине, но с прегравидной слизистой; яичники увеличены, с большим числом желтых тел с кровяными точками; маточная слизь характерна для стадии диэструса.

Причина, обусловливающая столь различные реакции, пока не выяснена. Возможно, что здесь, как думает Цондек, играет роль соотношение факторов А и В, но не менее вероятно, что в реакции взрослого яичка играет роль и состояние самого яичника к моменту введения пролана[1].

Интересные данные получились и на состарившихся животных, у которых влагалищная слизь в течение нескольких месяцев исследования не обнаруживала ничего кроме слизи и лейкоцитов. Яичники таких животных представляют по своей гистоструктуре типичную картину старческой дегенерации. После кратковременного введения пролана или имплантации гипофиза у таких стареющих животных возобновляется течка, а гистологическое исследование обнаруживает в увеличенном яичнике активизацию развития фолликулов и особенно появление большого количества мелких примордиальных фолликулов.

Мы выше отмечали, что такие же результаты получаются и при введении состарившимся самкам фолликулина. Весьма возможно, что введенный фолликулин действует как раздражитель на переднюю долю, начинающую вновь выбрасывать гонадотропную субстанцию в том количестве, в котором оно необходимо для возбуждения угасающей деятельности яичников.

---

[1] Надо иметь в виду, что при очень длительном введении животным пролана циклы возобновляются, т. е. пролан теряет свою гонадостимулирующую функцию. Происходит ли это вследствие разрушения в организме специфического вещества или же вследствие образования «контргормона», пока сказать трудно, здесь нужны дальнейшие исследования.

Из других интересных опытов следует упомянуть и о действии пролана на яичник беременных самок.

Несмотря на присутствие желтых тел беременности небольшие дозы действуют возбуждающе на созревание фолликулов. Созревшие фолликулы лопаются, и яйца попадают в трубы, где и начинается их быстрая дегенерация; кроме corpora lutea graviditatis развиваются corpora lutea atretica. При малых дозах пролана развивающиеся в матке эмбрионы не страдают несмотря на необычное для этого периода возбуждение яичника. Но если длительно вводить пролан в увеличенных дозах, то в конце концов беременность прерывается и подопытные животные абортируют. Можно ли у человека введением пролана вызвать аборт, до сих пор еще не решено.

Обращаясь к самцам, мы можем установить некоторое действие гонадотропных веществ, но действие это проявляется не столь бурно, как у самок (рис. 137). Макроскопическое исследование полового аппарата инфантильных самцов обнаруживает, что после разовых доз семенники почти не увеличиваются (Цондек и Ашгейм, Ивенс и Симпсон), но зато как правило наступает гипертрофия семенных пузырьков и простаты. Только при более значительных дозах удается достигнуть увеличения семенников. Гистологическое исследование позволяет установить некоторое ускорение в развитии клеток Сертоли и сперматогониев. Так, вводя пролан 20-дневным крысятам, Цондек описывает появление в семенных трубочках сперматогониев и типичную диференцировку сертолиева синцития, что не свойственно семенникам крысят этого возраста. Такое же небольшое ускорение развития половых клеток наблюдается и у самцов, приближающихся к половой зрелости. После введения пролана в семенных канальцах подопытных животных появляется типичный сертолиев синцитий, более разбухший, чем в норме, за которым следуют в возрастном порядке сперматогонии, сперматоциты и сперматиды различных стадий. В контроле на этой стадии можно найти только сперматогонии, в лучшем случае пресперматиды. Очевидно, и на этой стадии пролан действует явно стимулирующим образом. Однако наряду с нормальными клетками в семенниках подопытных животных можно видеть много дегенерирующих ядер, указывающих на то, что получившееся ускорение не является вполне нормальным процессом. Обращая внимание на интерстициальную ткань, можно видеть, что по сравнению с контролем и она подверглась некоторой гипертрофии и выражена более отчетливо, чем в контроле.

С увеличением доз прогрессивного ускорения этих явлений не наступает. Чем больше дозы и чем продолжительнее вводились они молодым самцам, тем значительнее усиливаются процессы дегенерации; при больших дозах наступает как правило не ускорение, а полная приостановка сперматогенеза (Борст, Дедерлейн). Семенники старых животных тоже возбуждаются проланом. Они увеличиваются в весе, и, повидимому, наступает некоторая стимуляция сперматогенеза, в связи с чем у них наблюдается повышение libido, хотя в общем виде и состоянии животного не наблюдается никаких признаков омоложения.

В заключение приведем опыты над гипофизектомированными животными, у которых проланом можно заменить отсутствующее действие гипофиза на гонады. В запустевших после гипофизектомии канальцах начинается вновь сперматогенез, прерывающийся, однако, в тот момент, когда заканчивается введение гонадостимулирующих веществ (Ивенс, Симпсон, Паркес и др.).

ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

В. В. Савич

I. ПОНЯТИЕ О ЖЕЛЕЗАХ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ

ГОРМОНЫ. ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА

Мысль о существовании гуморальных взаимоотношений между различными органами давно приходила в голову ученым. Бертольд первый поставил этот вопрос на экспериментальный путь. В 1849 г. он произвел замечательные опыты с пересадкой яичек кастрированному петуху, в результате которых сохранился облик петуха. Бертольд справедливо толковал свой опыт таким образом, что химические вещества из пересаженного яичка оказывали соответственное влияние на весь организм, ибо нервные пути были нарушены. Однако этот опыт несмотря на свою большую убедительность не только не привлек общего внимания, но был совершенно забыт и лишь много лет спустя получил должное признание. Развитие учения о внутренней секреции органов пошло по другому пути.

В 1855 г. Клод Бернар опубликовал свои работы о роли печени в поддержании сахара крови на определенном уровне. Данный per os сахар откладывается в виде гликогена в печени; из этих запасов в печени вновь образуется сахар, который и поступает через печеночные вены в общий ток крови. Таким образом одной из функций печени является образование сахара и отдача его в общий ток крови. Это образование в органе нового продукта—сахара из гликогена—и отдачу его в кровь Клод Бернар назвал внутренней секрецией, противопоставляя ее внешней секреции—образованию желчи, изливающейся в кишки. Отсюда возникло понятие о внутренней секреции как о поступлении непосредственно в кровь образованного в данном органе вещества.

В то же время (1855) Аддисон опубликовал свое знаменитое исследование о поражениях надпочечников с характерными симптомами—пигментацией кожи, быстрой утомляемостью и мышечной слабостью. Труссо назвал эту болезнь в честь автора аддисоновой. Здесь приводилась вполне определенная картина заболевания с характерным поражением железы без выводных протоков.

Естественно, возникло стремление воспроизвести эту своеобразную картину заболевания искусственным путем. Уже в следующем году Броун-Секар опубликовал свои первые работы с удалением надпочечников у животных. Картины аддисоновой болезни вызвать не удалось, однако им был установлен чрезвычайно важный факт: животные, лишенные надпочечников, непременно умирали. В дальнейшем эти наблюдения были подтверждены. В этом ряде опытов была показана важная роль желез без выводных протоков. Некоторые из них оказались безусловно необходимыми для жизни.

В 1856 г. Вульпиану удалось на том же надпочечнике показать характерное окрашивание хлорным железом медулярного слоя. Самое интересное в этом опыте заключалось в том, что Вульпиан показал подобное же окрашивание и в крови из отводящих вен. Другими словами, было доказано поступление в кровь тех веществ, которые являются характерными для мозгового слоя. Итак, опыты Бертольда, Броун-Секара, Вульпиана, наблюдения Аддисона дали уже весьма солидный материал для обоснования учения о внутренней секреции.

В 1859 г. Шифф описал ряд явлений после удаления щитовидного аппарата. Броун-Секар в своих лекциях пробовал дать общую концепцию о гуморальных связях организма. Однако эти теории недостаточно базировались на фактическом материале.

Участие клиницистов в разработке этих вопросов заставило обратить внимание на загадочные органы без выводных протоков. С 1882 г. Ж. и А. Ревердены и Кохер стали публиковать свои работы об операциях удаления зобов в Швейцарии. Неожиданно натолкнулись на ряд значительных уклонений от нормы у оперированных больных. Эти уклонения пришлось связать с удалением щитовидной железы.

Все эти факты подготовили почву для знаменитого выступления Броун-Секара о действии тестикулярных экстрактов (1889). Он приготовлял экстракт из яичек и получал очень хороший терапевтический эффект при введении его старикам, начиная с самого себя. Согласно Броун-Секару специфические растворимые продукты поступают из железы в кровяной ток и через посредство крови влияют на клетки других органов и систем. Таким образом на основании опытных данных была вновь показана гуморальная связь органов между собой. Правда, опыты Броун-Секара подверглись весьма сильной критике, многие авторы не могли подтвердить их, другие все дело сводили к внушению.

Однако позднейшие опыты с омоложением Штейнаха, Воронова, а также работы по методу условных рефлексов школы И. П. Павлова вполне подтвердили самое существенное в наблюдениях Броун-Секара—стимуляцию нервной системы продуктами желез внутренней секреции. Главная же заслуга Броун-Секара заключается в том, что он дал общую схему гуморальных отношений в организме, и время его первого выступления о действии вытяжек считается датой возникновения новой отрасли физиологии—эндокринологии.

В ближайшее время после работ Броун-Секара стали исследовать различные органы безвыводных протоков и вытяжки из этих органов. В серии последовавших работ надо отметить работы Шефера и Оливера, с одной стороны, и Цыбульского и Симановича—с другой, почти одновременно и независимо друг от друга обнаруживших прессорное действие вытяжки надпочечников. Эти данные способствовали сперва выделению в кристаллическом виде (Такаминэ), а потом и синтезированию адреналина (Штольц)—действующего начала медулярного слоя надпочечников.

Вскоре после выступления Броун-Секара появилась работа Меринга и Минковского, установивших диабетическое состояние животного после удаления поджелудочной железы. Глей в 1891 г. удалением наружных околощитовидных желез вызывал припадки тетании у кроликов и этим установил значение этих желез.

Успех, достигнутый в области эндокринологии, способствовал дальнейшему ее развитию. Бейлис и Старлинг применили новые идеи о гуморальных связях в организме для анализа секреторной работы поджелудочной железы. Раньше было известно, что полное разрушение мозга, отравление атропином, парализующим секреторные нервы, сильный наркоз не препятствуют секреции поджелудочной железы при введении кислоты в кишку. Все эти факты трудно было понять с точки зрения нервных связей. Когда эти авторы денервировали кишку, а затем ввели в нее кислоту и получили секрет поджелудочной железы, Старлинг высказал мысль, что в этом случае имеются химические связи. Он произвел следующий опыт: взяв настой из слизистой кишки на кислоте, он ввел его в кровь,— получилась резкая секреция. Вскоре на животных с перекрестным кровообращением было показано, что введение в кишку одного животного кислоты вызывает у другого усиление секреции (Энрике и Галион, 1903).

Итак, при введении кислоты в кишку секреция поджелудочной железы вызывается особым веществом, названным секретином, которое доходит до поджелудочной железы и возбуждает ее к работе. На основании этих опытов Бейлис и Старлинг смогли дать общую схему гуморальных отношений, в основном сохранившуюся до сих пор.

Под влиянием определенных раздражений в органе возникают особые вещества, получившие общее название *гормонов*, возбудителей (от ορμαω—возбуждаю), которые поступают в кровь и через нее доходят до клеточных образований, в нашем случае клеток поджелудочной железы, где и стимулируют орган к работе. Согласно характеристике Старлинга гормоны являются веществами несложного строения и они не могут быть *антигенами*.

Гормоны не являются *ферментами*. Некоторые из них легко переносят даже кипячение. Для гормонов характерна избирательность действия: это свойство было впервые обнаружено на примере с адреналином, который действует на те же элементы, что и симпатическая нервная система.

Шефер разделяет действующие вещества на «гормоны-возбудители» и «гормоны-тормозители». Однако я нахожу это разделение искусственным. Адреналин, например, возбуждает работу сердца и тормозит перистальтику кишок. Больше внимания заслуживает схема Глея. Прежде всего он различает вещества, действующие на морфогенез—*гормозоны*; сюда, например, можно отнести гормон роста из передней части гипофиза.

Гормонами Глей называет специально вырабатываемые данным органом вещества, как, например, секретин, адреналин, действующие избирательно на определенный орган. В особую группу Глей относит вещества, которые являются продуктами общего обмена клеток и которые могут обладать сильным действием; примером этого рода может служить углекислота, выделяемая всякой живой клеткой организма и стимулирующая дыхательный центр. Сюда надо отнести группу сильно действующих веществ, которые Степпун условно называет *тканевыми гормонами*. Особое значение эти вещества получили после опытов Леви, который при раздражении n. vagi или n. sympathici наблюдал появление в пропускаемой через сердце лягушки жидкости особых веществ—Vagusstoff или Sympathicusstoff. Равным образом можно было получить в крови теплокровных холиноподобные вещества. Если холин действует относительно слабо, то действие ацетилхолина во много раз сильнее. Недавно было доказано, что другие эфиры, как карбаминовокислый холин, действуют гораздо сильнее, чем ацетилхолин, и дают эффект при даче внутрь. Действие их главным образом направлено на так называемые *рецептивные субстанции парасимпатической системы*, т. е. оно строго избирательное.

Уже давно вещества группы холина рассматривались как специальный гормон для возбуждения моторной деятельности кишечника (Леже, 1919). С тех пор было многократно доказано их присутствие в крови и в тканях.

По мнению Леви действие всей этой группы можно свести к действию их на парасимпатические и симпатические нервы. Однако Фельберг и Годдум получали вещества группы холина при перфузии шейного узла у кошек под влиянием раздражения симпатического нерва. Эти же вещества получили в конечностях кошки от раздражения симпатических нервов Дэль и Фельберг. Очевидно, на вещества группы холина надо смотреть как на общие продукты обмена определенных образований. При получении активного экстракта возникает вопрос о получении вещества в чистом виде, затем следует определение структуры и получение его синтезом. Благодаря этому роль биохимиков в эндокринологии растет.

II. ГЛАВНЫЕ СПОСОБЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Прежде всего надо указать на клинические наблюдения, которые дают картину заболевания эндокринного аппарата, и на патологоанатомические обследования, которые указывают на поражение определенных органов при известных симптомах.

Среди экспериментально-лабораторных методов изучения физиологии эндокринного аппарата мы должны прежде всего указать на работы с вытяжками желез.

Метод экстирпаций, влекущих за собой выпадение определенных функций, является одним из самых старых экспериментальных приемов в эндокринологии. Кастрация самцов широко применяется уже давно. У нас Пеликан отметил много существенных уклонений от нормы у ранних кастратов в отношении роста и т. п. Уже в 1856 г. были произведены операции удаления надпочечников и выяснена важная роль их. Минковский и Меринг удалением поджелудочной железы вызвали диабет. Глэй доказал, что удаление околощитовидной железы вызывает тетанию. Ашнер, Асколи, Леньяни и др. доказали, что удаление мозгового придатка ведет к задержке роста и полового развития.

Для использования этого метода требуется хорошая хирургическая техника и соответствующая обстановка.

Однако далеко не всегда можно приписать полученные явления отсутствию данного органа. Часто симптомы развиваются благодаря сопутствующей хирургической травме, например мозга при удалении гипофиза. Многие авторы были вообще склонны все проявившиеся симптомы связать с соответствующим поражением области tuber cinereum, а не с удалением гипофиза.

Доказательным будет лишь тот опыт, когда после удаления органа развивается определенная картина заболевания, которая может быть устранена заместительной терапией. Так, после удаления поджелудочной железы развивается диабет, симптомы же диабета могут быть устранены введением инсулина.

Кроме операции с удалением органа применяется и противоположная операция—пересадка органов. Иногда через определенные промежутки времени после экстирпации вводят новый кусок органа в расчете на то, что он при рассасывании будет освобождать содержащийся в нем гормон, а последний будет поступать в кровь.

Очень трудно добиться приживания и функционирования приживленного органа или его части. Лучшие результаты получаются при пересадке в другое место органа, взятого от того же индивидуума (так называемая аутопластическая трансплантация).

Менее хорошо удаются пересадки между особями одного и того же вида (гомотрансплантация). Худшие результаты получаются от пересадок между различными видами (гетеротрансплантация). Чем ближе между собой виды, тем лучшие результаты дает пересадка. Ввиду этого Воронов брал для пересадок человеку testis обезьян и получал очень хорошие результаты.

Одним из условий успеха Воронов считает наличие тонких срезов пересаженного органа, чтобы каждый срез мог питаться лимфатическими соками до прорастания сосудов.

Значение метода пересадок в эндокринологии весьма велико. Бертольд выявил при помощи этого метода роль гуморальных отношений. Штейнах, Пезар, М. Завадовский и многие другие этим методом, в связи с экстирпацией, показали значение половых желез для развития вторичных признаков, изменения поведения и т. д.

При анализе эндокринной роли органа часто необходимо бывает доказать присутствие определенного гормона в крови, особенно в крови, оттекающей из вен. Не всегда этот вопрос решается так просто, как удалось это сделать Вульпиану. Иногда его можно решить опытами с перекрестным кровообращением. Этот метод в лаборатории И. П. Павлова был применен Гейнацом (1894) для анализа тетанических состояний после удаления околощитовидных желез. Метод был усовершенствован Шабролем и Турнандом для анализа секреции медулярного слоя надпочечников. Сущность его заключается в том, что вена, несущая кровь из надпочечника, соединялась с v. jugularis другой собаки: усиление секреции адреналина вызывает подъем кровяного давления. Эта идея с успехом была применена для изучения поджелудочной железы (Цунц и ля Бар).

Близки к опытам с перекрестным кровообращением опыты с так называемым парабиозом. Сущность этого способа заключается в сшивании двух животных, обычно крыс,—получается смешение соков двух особей. Сшивание не ограничивается только кожей: иногда можно получить общую брюшную полость (Зауербрух и Гейде). Прототипом для этой операции послужил случай уродства сестер Блазек (сращение). При беременности одной у другой развивались молочные железы. После родов лактация появилась у обеих сестер. До сих пор метод парабиоза еще недостаточно применяется в эндокринологических исследованиях. Недавно Марин и Роша этим способом показали усиление работы гипофиза при кастрации.

Уже давно брали кровь из вены (оттекающую из органов) и исследовали ее на содержание гормона. Но это легко сделать только после операции и наркоза.

Заслуживает внимания метод вазостомии, предложенный Е. С. Лондоном. К кровеносному сосуду подводят металлическую трубочку и фиксируют ее. Иногда предварительно сосуд подготовляется обертыванием соединительной ткани, что утолщает его стенки. Когда рана зашивается, то через трубочку иглой шприца легко набрать кровь. Можно таких канюль наложить несколько и брать сразу кровь из разных отделов.

Однако этот способ дает возможность судить только о концентрации отделяемого гормона, а не об его количестве, ибо количество протекающей через орган крови остается неизвестным.

Для определения количества гормона химические способы слишком громоздки и мало чувствительны. Потому обычно прибегают к биологическим способам.

Для получения естественных продуктов деятельности эндокринных желез была использована идея изолированных органов.

Уже давно было известно, что работу сердца теплокровных можно вызвать при питании его локковским раствором. Эту идею перенесли в область эндокринологии. У нас этим систематически занимался Н. П. Кравков. В артерии вставляется стеклянная канюлька, через которую пропускается подогретый насыщенный кислородом локковский раствор; из вен собирается оттекающая жидкость, в которой можно обнаружить некоторые гормоны. Наиболее интересные данные были получены при работе с надпочечниками рогатого скота. Было показано, что жидкость надпочечников содержит раствор адреналина в каких-то соединениях, отличных от продажных растворов. Однако часто концентрация гормона в оттекающей жидкости слишком мала, что затрудняет работу по этому методу.

К важным методам изучения эндокринной системы надо причислить и гистологию. Часто только она может дать окончательный ответ, ибо простым глазом нельзя определить состояние данного органа. Точно так же при пересадках решающим является гистологическое исследование. Часто, например, случается, что гиперфункция железы обусловливается аденомой органа. Чтобы иметь право делать те или другие выводы, нужно опять-таки заключение гистолога.

III. ФИЗИОЛОГИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Первые опыты с удалением щитовидной железы были произведены Рейнгардом и затем Шиффом (1859). Однако эти опыты не обратили на себя внимания. Только после выступления Ревердена (1882) и особенно Кохера (1883) был поднят вопрос о роли щитовидной железы.

Авторы наблюдали своеобразные изменения в организме после полного удаления зоба. Частью эти изменения зависели от удаления или травмы околощитовидных желез, частью—от щитовидной железы. Нередко развивалась известная подавленность мозговой деятельности вплоть до полного идиотизма; лицо принимало одутловатый вид; основной обмен значительно снижался. Словом, картина болезни во многом напоминала микседему, незадолго перед этим описанную Ордом. Отсюда явления, вызванные полным удалением зоба, получили название оперативной микседемы (Реверден). Кохер предложил другое название, удержавшееся до сих пор: cachexia strumipriva, измененное в thyreopriva.

После этих сообщений Шифф вновь повторил свои старые опыты и получил подобный же результат: собака и кошка после ряда судорожных припадков обычно скоро умирали, кролики выживали. Глэй указал, что припадки вызваны удалением околощитовидных желез. С тех пор стали различать щитовидную и околощитовидную железы. Удаление щитовидной железы у взрослых животных не влечет быстрых и серьезных последствий, так что щитовидная железа не может считаться органом, безусловно необходимым для жизни. Однако отмечаются понижение температуры тела и значительное падение основного обмена.

Гораздо более резкие изменения возникали при удалении щитовидной железы в молодом возрасте. Уже первому исследователю этого вопроса Гофмейстеру удалось наблюдать резкое запаздывание в развитии кроликов. После него подобные опыты были повторены многими авторами (Эйзельсберг работал над жвачными, Бидль—над собаками, Симпсон—над овцами и т. д.), и все они получали одинаковый результат: всегда имелась сильная задержка роста. Кроме того, изменялось соотношение отдельных частей тела: конечности становились короткими, толщина костей мало изменялась, окостенение сильно задерживалось. Роговић при удалении щитовидной железы наблюдал сильное увеличение гипофиза.

Удаление щитовидной железы в молодом возрасте влечет за собой недоразвитие яичек и сильную атрофию яичников (Траутман). При удалении щитовидной железы у взрослых беременность может наступить, но при этом наблюдается увеличение щитовидной железы у плода (Гальстед, Эдмонд, Гунт).

При отсутствии щитовидной железы труднее получить пищевую гликозурию, и адреналин не так легко вызывает переход сахара в мочу (Эппингер, Фальта, Рудингер).

У животных очень трудно вызвать изменения в коже, характерные для микседемы.

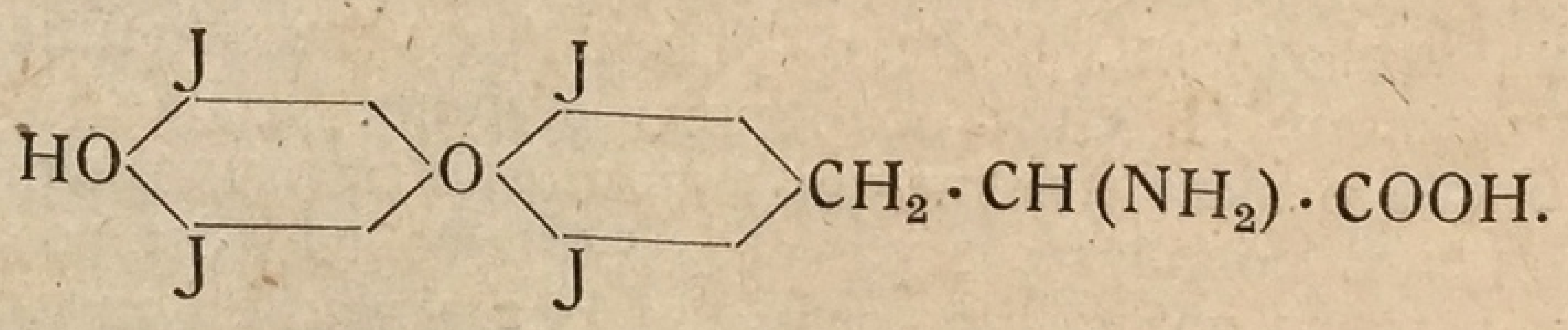
Большие различия при удалении щитовидной железы мы наблюдаем в центральной нервной системе человека и животных. У животных удаление щитовидной железы мало сказывается на высшей нервной деятельности. Тем не менее Бирюков наблюдал после экстирпации уменьшение слюноотделения из слизистых желез, особенно при кислотных раздражителях. Чеботарева подтвердила эти данные и дополнила их, указав, что дача тиреоидина вполне восстановила секрецию и последняя стала даже выше, чем была в норме. С этими наблюдениями согласуются наблюдения Лидля и Бейля на овцах: удаление щитовидной железы резко уменьшало реакцию на болевые раздражения.

У человека полное удаление щитовидной железы с сохранением околощитовидной ведет к идиотии, которая отчасти поддается лечению препаратами щитовидной железы. Для работы мозга человека гормон щитовидной железы гораздо существеннее.

Влияние иода на щитовидную железу было раньше всего отмечено клиницистами. Шатен в половине прошлого столетия обратил внимание на то, что зоб развивается там, где в воде и почве нет иода. Дача иода вела к прекращению или, по крайней мере, к уменьшению зобной эндемии. Об этих наблюдениях вспомнили лишь тогда, когда Бауман обнаружил в щитовидной железе большое количество иода, в то время как в других органах иод содержался лишь в ничтожном количестве.

Бауман выделил из щитовидной железы иодотирин—белковое вещество с значительным содержанием иода. По Освальду иодотирин входит в состав большой белковой молекулы иодтиреоглобулина. В норме это вещество составляет $^1/_3$—$^1/_2$ веса высушенной щитовидной железы. При даче иода содержание его в тиреоглобулинах увеличивается. Количество иода в железе сильно колеблется в зависимости от местности, питания. В норме колебания иода составляют от 1,5 до 13,04 мг; на 1 г сухой железы приходится от 1,08 до 0,2 мг иода.

Кендаль из щитовидной железы выделил в кристаллическом виде гормон тироксин, также содержащий иод. Герингтону и Баргеру удалось синтезировать его и этим установить структурную формулу тироксина:



Помимо тироксина в щитовидной железе можно выделить другие важные органические иодсодержащие вещества. Герингтон и Рендаль получили дииодтирозин. Абелин указал на важное физиологическое значение этого вещества. Оно так же, как тироксин, повышает обмен, хотя значительно меньше, и не снимает явлений недостаточности щитовидной железы ни у микседематиков, ни у тиреоидектомированных животных.

Свободный от иода тироксин (thyronin) уже не обладает действием тироксина, но если одновременно вводить тироксин и иод, то основной обмен увеличивается, хотя в печени и не наступает обеднения гликогеном. Отметим так же, что и иодированный белок, как показал Абелин, тоже повышает обмен при даче его животным.

Итак, иод является составной частью главных действующих начал щитовидной железы. Недаром Кохер выставил положение, что без иода не может быть правильной работы щитовидной железы. Дача иода вызывает пролиферацию эпителия альвеол. Количество митозов при этом увеличено; сами клетки тоже увеличены, что резче всего наступает через 3 недели после дачи иода. Рабинович наблюдал увеличение митозов с нарастанием дозы иода у морских свинок с 100—200 до 6 000. Если дача неорганического иода вызывает изменения, характерные для работающей щитовидной железы то, следовательно, иод стимулирует щитовидную железу. Однако действие иода проявляется только при наличии гипофиза; поэтому надо предполагать, что стимулирующее действие неорганического иода идет через гипофиз (Лезер).

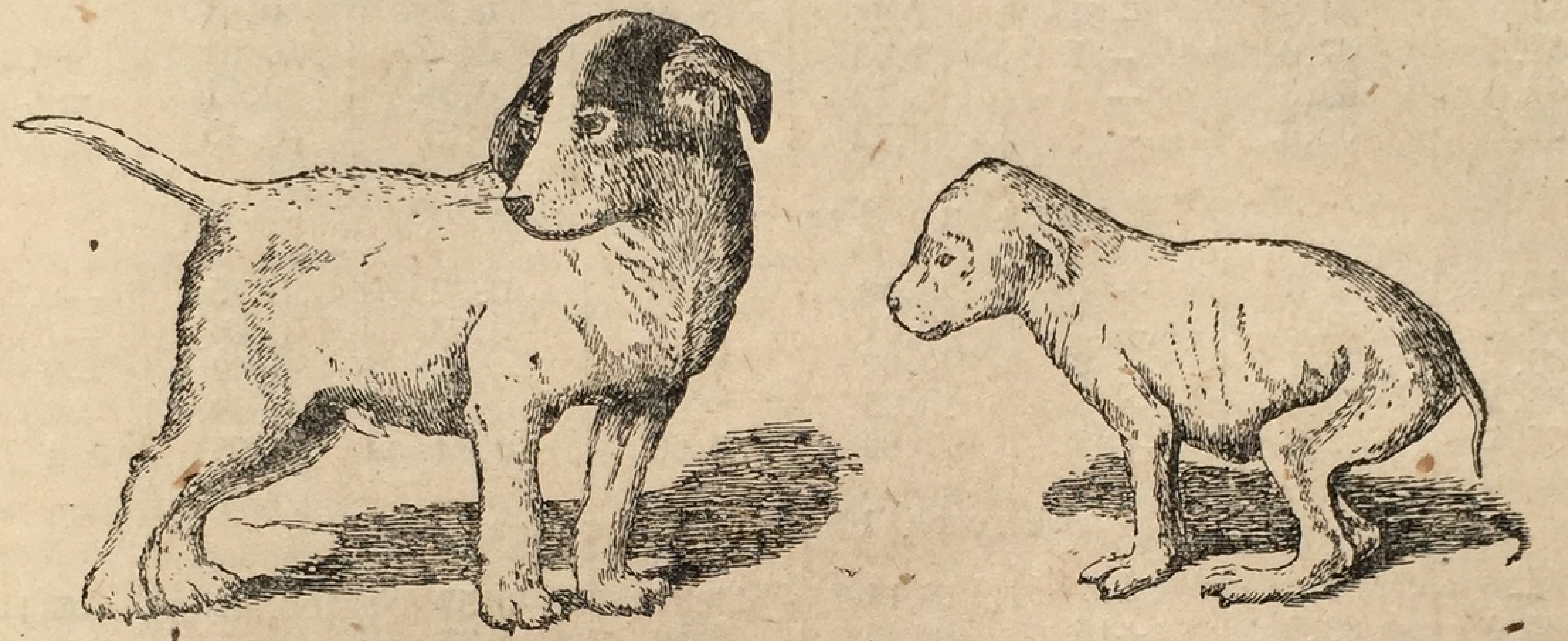


Рис. 138. Рост щенка без щитовидной железы (справа), слева нормальный щенок.

Далеко не весь иод находится в щитовидной железе в виде тироксина. По Кендалю зимой в 40 кг щитовидной железы свиней находится 14 г иода, летом—40 г, причем летом иода в виде тироксина не менее 10%, а зимой не более 5%. Шиттенгельм и Эйслер приводят следующие цифры содержания иода в крови человека: летом 9—12 γ[1], зимой 7—9 γ; у больных базедовой болезнью—до 90 γ, а при микседеме цифры иода падают до 3,8 γ.

Сама высушенная щитовидная железа при даче внутрь действует подобно тироксину. Действующие начала ее оказывают очень своеобразное влияние на развитие личинок амфибий. Гудернач показал ускорение метаморфоза головастиков под действием препаратов щитовидной железы. Головастики, не успев еще вырасти, превращаются в маленьких лягушат. Этот опыт в дальнейшем постоянно повторялся. Еще демонстративнее превращение аксолотлей в амблистом под действием щитовидной железы или тироксина, так как сами по себе аксолотли в наших условиях не превращаются в амблистом. Несомненно, тут мы имеем перед собой стимуляцию щитовидной железы и стимуляцию гипофиза, в результате чего щитовидная железа начинает выбрасывать гормон в кровь. На метаморфоз действуют такие иодсодержащие продукты, которые мало активны при микседеме. Кендаль и Свингли показали, что тироксин может заменять препараты щитовидной железы и вызывать метаморфоз. После ацетилирования тироксин теряет свое действие на обмен, хотя его действие на метаморфоз сохраняется.

---

[1] Гамма—γ—составляет $^1/_{100}$ миллиграмма.

Препараты щитовидной железы, а также тироксин сильно повышают основной обмен и распад белков как у здорового организма, так особенно при отсутствии щитовидной железы.

Из таблицы видно, что основной обмен у человека при даче тироксина повышался на 20—25%. Значительно повысилось выведение мочевины, и в связи с этим азотистый баланс стал резко отрицательным. Повышение обмена является одним из самых характерных свойств действия тироксина.

Вес в кг	Основной обмен в кал/час.	Изменение основного обмена в %	Моча		Азот аммиака (в мг)	Азот креатина (в г)	Баланс азота (в г)
			общий азот (в г)	азот мочевины (в г)			
68,0	64,3	−11	7,26	5,51	0,28	0,61	+0,5
67,3	67,0	− 7	7,95	6,30	0,43	0,61	−0,2
67,0	66,3	− 8	7,12	5,29	0,38	0,91	+0,8
67,9	65,6	− 9	8,72	5,90	0,27	0,45	−0,8
введено 8 мг тироксина							
67,1	72,6	+ 1	8,58	6,69	0,32	0,75	−0,2
67,5	73,4	+ 2	9,01	5,76	0,38	0,66	−1,0
66,3	76,7	+ 8	9,87	7,32	0,39	0,67	−2,0
66,2	75,2	+ 5	10,05	7,90	0,34	0,68	−2,0
66,4	75,8	+ 6	7,90	5,60	0,24	0,55	0
введено 10 мг тироксина							
—	—	—	13,17	11,31	0,57	0,83	−5,1
65,9	83,8	+18	10,45	8,59	0,37	0,67	−2,8
65,7	84,2	+19	10,47	9,02	0,42	0,65	−2,4
65,3	86,5	+23	11,0	8,40	0,33	0,58	−4,4
64,7	88,4	+25	11,62	7,94	0,35	0,70	−3,8
64,4	82,4	+17	10,39	9,72	0,39	0,62	−4,3
64,9	86,1	+22	12,02	10,80	0,38	0,48	−3,8

Действие разных препаратов щитовидной железы далеко не пропорционально содержанию иода в препарате. Так, доза обезжиренной щитовидной железы при содержании 45 мг иода увеличила выделение азота на 76%, а иодотирин при 2 мг иода—на 156% (Ашер).

Дача препаратов щитовидной железы или тироксина резко уменьшает содержание гликогена печени; гораздо меньше меняется гликоген мышц (Крамер). Одновременно дача тироксина может понизить границу усвояемости сахара, и тогда легко возникает гликозурия. Ввиду резкого понижения обмена при гипотиреозе обычная диета может вызвать ожирение. Вес тела увеличивается еще потому, что в организме происходит задержка воды. Дача тироксина влияет в противоположном смысле: основной обмен и выделение мочевины усиливаются, поэтому увеличивается и диурез (Эппингер). Обычно при микседеме NaCl несколько задерживается в организме, связывая при этом и воду.

Дача тироксина резко меняет картину, усиливая выделение NaCl. У нормальных людей тироксин больше усиливает водяной диурез, чем солевой. Нормальный организм хорошо выводит NaCl.

При микседеме наблюдается задержка NaCl, которая и ликвидируется под влиянием дачи гормона щитовидной железы. Падение веса при приеме препаратов щитовидной железы во многом зависит от усиленного выведения воды, ибо нередко увеличенный расход ее при повышении обмена часто покрывается с излишком введением пищи. Однократная дача препаратов щитовидной железы мало токсична. Повторные дозы дают гораздо больший эффект, который, однако, сказывается не сразу. Очень большие дозы или длительное введение сравнительно небольших доз ведет обыкновенно к смерти животного. Таким образом, тироксин является типичным представителем веществ с функциональной кумуляцией.

Очень любопытны опыты Б. Завадовского с искусственной линькой птиц после дачи больших доз щитовидной железы. Сперва перья выпадают, потом вырастают новые, но без пигмента, белые. Фальборт и Вальков выщипывали перья и наблюдали обрастание новыми перьями без пигмента. Они считали, что эта реакция не характерна для щитовидной железы. Однако ощипывание перьев сильно меняет тепловой обмен у птиц, вызывая остывание, что ведет к повышению обмена, а следовательно и к усилению работы щитовидной железы животного. Несомненны изменения щитовидной железы в связи с температурой. Адлер обнаружил у головастиков при высокой температуре очень малую величину щитовидной железы; при низкой температуре клетки эпителия разрастаются, коллоид разжижается, что является признаком усиленной работы щитовидной железы. Крамер наблюдал подобные микроскопические картины у высших животных. Пребывание в тепле и дача препарата щитовидной железы крысам и мышам вызывали картину покоя железы. Крамер и Людфорд могли отметить, что в состоянии покоя митохондрии едва видимы, при усиленной работе—увеличены. В связи с этим можно указать на опыты Адлера, который дачей препаратов щитовидной железы прекращал зимнюю спячку. Микроскопическая структура железы во время спячки и в состоянии бодрствования весьма различна.

Уже давно указывали на чрезвычайно большое количество крови, протекающей через щитовидную железу (Чуевский). Дитрих и Швиг, применяя новую методику Рейна на собаках, показали, что количество притекающей крови зависит от температуры. При перегревании оно падает, при охлаждении повышается. Соответственно этому падает и увеличивается потребление кислорода.

Охлаждение a. carotis усиливает прохождение крови через щитовидную железу и увеличивает потребление кислорода; наоборот, согревание вызывает падение количества протекающей крови с уменьшенным потреблением кислорода. Интересно, что при лихорадке от введения тетрагидронафталамина количество оттекающей крови увеличивается. Пик отмечал меньший подъем температуры при введении этого вещества животным без щитовидной железы. При введении убитых культур coli communis температура повышается, почти не влияя на прохождение крови через щитовидную железу. Из других веществ, уменьшающих приток крови, надо отметить адреналин и из увеличивающих его—пилокарпин (Дитрих и Швиг).

Детальное обследование химизма веществ, регулирующих щитовидную железу, выявило интересные отношения. Оказалось, что потребление кислорода изолированными органами регулируется щитовидной железой. Так, после дачи щитовидной железы наблюдалось увеличение потребления кислорода на 15,6—23,9%. Исходя из этих опытов, Манфельд и Пеп (Pap) показали, что потребление сахара изолированным сердцем регулируется состоянием щитовидной железы: при охлаждении животного изолированное сердце потребляет сахара раза в 2—3 больше, чем сердце животного при летней температуре; у животного, пробывшего при 30—34° несколько часов, сердце почти не разлагает сахара. После удаления щитовидной железы охлаждение на потребление сахара уже не влияет.

Повышение обмена под влиянием щитовидной железы обусловливает и усиление синтеза эфиро-серных соединений при нагрузке дифенолов (Горбунова). С другой стороны, усиление антитоксического действия в организме под влиянием препаратов щитовидной железы очень рельефно сказалось на обезвреживании ацетонитрила ($CNCH_3$).

Образующаяся синильная кислота отравляет животное. При даче тироксина и вообще препаратов щитовидной железы для отравления требуются гораздо бóльшие дозы (Гунт). Эта реакция настолько закономерна, что Штрауб предложил ее как тест для стандартизации препаратов щитовидной железы.

Доза ацетонитрила 0,48 мг на 1 г веса убивает мышь, после дачи 1,5γ иода в виде тироксина нужно уже 1 мг ацетонитрила; при даче 3,0γ иода нужно 2,2 мг ацетонитрила; при некоторых препаратах щитовидной железы нужно уже 4,2 мг ацетонитрила, при том же общем количестве иода—3,0γ. Эта реакция неспецифична—здесь играет роль активность самих желез.

Что касается влияния нервного возбуждения на секреторные процессы в щитовидной железе, то данные, которыми мы располагаем, скудны и противоречивы.

Кеннон указывал, что после раздражения симпатического нерва секреция как будто повышается, но никто не мог показать, что при этом количество тиреоглобулинов в оттекающей крови увеличивается. Гипертиреоз у кошек, полученный Кенноном в результате раздражения симпатикуса после соединения его с n. phrenicus, при повторении его опытов тоже не был подтвержден. Ашеру и Франку удалось показать, что после раздражения n. depressoris наступает падение кровяного давления, а одновременное раздражение n. laryngeus sup. еще больше увеличивает этот эффект. А так как прессорный эффект адреналина увеличивается от раздражения n. laryngeus sup. и это увеличение делается еще более значительным после введения тироксина (Леви), то можно предполагать, что падение прессорного эффекта в опытах Ашера есть результат усиленной отдачи гормона щитовидной железы. Далее, после удаления симпатического ганглия солевой обмен животных изменяется так же, как при тиреоидектомии. На основании этих опытов Ашер считает возможным признать участие симпатического нерва в секреции. Однако повторные опыты (Тренделенбург) не подтвердили опытов Ашера.

ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

В 1880 г. Зандстрем впервые описал паращитовидные железы как анатомически совершенно самостоятельный орган. Однако на это указание не было обращено должного внимания. Только после замечательных наблюдений Ревердена (1882), Кохера (1883) над последствиями удаления зоба у человека возник вопрос о значении щитовидной железы. Это побудило Шиффа вновь повторить старые опыты над удалением щитовидной железы у животных. Обычно собаки и кошки скоро заболевали припадками судорог и гибли; кролики же переносили удаление щитовидной железы довольно хорошо. Эти опыты потом многократно повторялись приблизительно с тем же результатом. Вопрос оставался нерешенным. Только Глей (1891) разрешил его, найдя у кроликов наружные паращитовидные железы, лежащие в стороне от щитовидной железы, хотя и считал их сперва за добавочные щитовидные железы. Если удалить и щитовидную железу, и вновь найденные железки, то и у кролика развиваются тетании. Кон вскоре после этого вновь выдвинул положение, что паращитовидные железы есть совершенно самостоятельный орган, лишь анатомически соединенный иногда со щитовидной железой. Это дало возможность разделить последствия удаления паращитовидных желез, с одной стороны, и щитовидной железы—с другой.

Первые авторы, работавшие в этом направлении (Васале и Женерали), после удаления паращитовидных желез получали всегда тетанию и смерть животных. Поэтому они выдвинули положение о том, что паращитовидные железы являются жизненно необходимым органом. Это положение многократно подкреплялось новыми исследованиями. Особенно резко проводил эту точку зрения Бидль: он пересаживал в селезенку одну паращитовидную железу, затем удалил у собаки весь щитовидный аппарат (щитовидную железу и паращитовидные железы). Собака переносила эту операцию без развития тетании. Если же теперь удалить селезенку вместе с паращитовидными железами, то быстро наступают припадки, ведущие к смерти. Отсюда Бидль считает, что паращитовидные железы необходимы для жизни. Обычно имеется 2 паращитовидные железы с каждой стороны. Одна пара внутренних паращитовидных желез у собак лежит в самой щитовидной железе. Никогда нельзя быть уверенным в удалении именно внутренних паращитовидных желез без гистологического анализа. Часто они лежат в самой толще щитовидной железы, так что удаление их можно произвести только вместе с щитовидной железой. Наоборот, наружные паращитовидные железы лежат так, что обычно их можно удалить, не нанося серьезной травмы щитовидной железе, и обратно—можно удалить щитовидную железу без повреждения наружных паращитовидных желез. Кроме того, весьма нередко можно найти добавочные паращитовидные железы в тимусе, на шее, в перикарде и т. д.

Наиболее типичная картина наблюдается при удалении паращитовидных желез у собак и кошек. После операции очень быстро развивается депрессия, наблюдается потеря аппетита. Далее обращает на себя внимание повышение чувствительности периферических нервов. Вследствие этого надавливание на конечность вызывает сокращение мышц (симптом Труссо). Затем появляются фибриллярные подергивания: сокращения мышц делаются все чаще и чаще; походка расстраивается из-за сильной ригидности мышц; животные ходят, как на ходулях. Наконец начинаются клонические судороги, собака падает, появляется сильная одышка, наблюдается резкое слюноотделение и сокращение туловищных мышц, а перерезка нерва вызывает паралич соответственных мышц. Температура тела часто значительно повышается. Все это кончается тетаническими судорожными состояниями с опистотонусом. Иногда в таком припадке собака умирает, чаще же наступает прострация, от которой собака мало-помалу оправляется, чтобы снова впасть в подобный припадок. Иногда после ряда припадков собака несколько оправляется. Тогда начинается стадия хронической недостаточности с резко подавленным аппетитом и целым рядом трофических расстройств. Наблюдается прогрессирующая кахексия, иногда выпадение волос. У молодых животных наблюдается при этом замедление роста, например у крыс.

В связи с этими трофическими расстройствами надо отметить обычные посмертные находки—гиперемия и кровоподтеки в области привратника желудка и двенадцатиперстной кишки, часто также находят язвы (Карльсон и Якобсон, Фридман, Кров и Вене, Кeронян). Отсюда возникли попытки лечить подобные язвы у людей соответственными введениями паратиреоидного гормона. Однако существенных улучшений от этого метода не наблюдалось.

Из других проявлений дистрофий можно указать на развитие катарракт. Эрдгейм первый отметил частое появление их у крыс после удаления паращитовидных желез, а также дистрофию в росте зубов. Вообще разные виды животных по-разному чувствительны к удалению паращитовидных желез. У собак, кошек, волка и лисы удаление 4 паращитовидных желез обычно быстро ведет к тетании и смерти. Иногда они выживают, но это выживание надо объяснить существованием добавочных желез в тимусе и других местах. Удаление 3 из 4 паращитовидных желез обычно не сказывается, однако собака не может считаться нормальной: часто во время беременности наступают припадки тетании. Надо думать, что беременность, а также лактация усиливают запрос на работу паращитовидных желез и провоцируют тетанические припадки (Вазале и Масалья).

У жвачных удаление паращитовидных желез вызывает легкие припадки тетании (у быка и козы). У овцы же часто встречаются добавочные железы в тимусе, так что этот вид животных является неподходящим для опыта. Однако у ягнят в возрасте 5—7 недель припадки все-таки легко развиваются, у взрослых же их уже не бывает (Симпсон, и Сутерланд). Из грызунов кролик легко заболевает после полного удаления паращитовидных желез. Белые крысы в большом проценте не заболевают вовсе; у серых диких крыс гораздо скорее развиваются припадки.

У обезьян Пинелес не мог видеть сразу припадков тетании, они развивались позднее—дней через 10 после операции. В связи с припадками у них наблюдалось и состояние угнетения. Смерть часто наступает через 2—4 месяца. Можно было бы в данном случае говорить о небольших добавочных железах, однако Пинелес не мог найти их при самых тщательных исследованиях. У людей удаление паращитовидных желез прежде делалось нередко при полном удалении зоба, когда еще не знали последствий такого удаления. Теперь хирурги стараются при удалении зоба сохранять паращитовидные железы, хотя все-таки наблюдаются случаи тетании. Следовательно, и у человека удаление паращитовидной железы вызывает припадки, а все течение болезни более подходит к течению болезни у обезьян.

Молодые животные, а также беременные и лактирующие более чувствительны, чем старые и нормальные. Любопытна попытка ограничить судорожные состояния кастрацией. Уже Кент (1893) предложил впервые этот способ, его повторил затем Сильвестри, а потом Перельман (1924). Однако еще Гейнац (1894) в лаборатории И. П. Павлова показал возможность получения в этих условиях припадков.

Диета играет огромную роль в провокации припадков. Все авторы отмечают губительное действие мясной диеты. Особенно тяжело сказывается дача мяса после предварительной голодовки (Гейнац). Хлебно-молочная диета, наоборот, оттягивает несколько наступление припадков.

Сложность причин, обусловливающих развитие припадков, хорошо подчеркивается тем, что Гейнац мог вызвать припадок дачей большой порции молока. Имеются и другие отклонения от нормы после удаления околощитовидных желез. Крейтон отмечал резкое ухудшение работы желудочных желез после полного удаления околощитовидных желез. Уже относительная недостаточность вызывала резкое расстройство желудочной секреции: рефлекторная фаза исчезала, количество пепсина падало; зато химическая фаза резко увеличивалась; ход секреции приобретал инертный тип (Разенков и Савич, Лебединская, Правдина). Эта гиперсекреция хорошо совпадает с образованием язв в желудке и в двенадцатиперстной кишке. Секреция кишечного сока сильно расстраивается: происходит уменьшение количеств сока и ферментов (Артом, Меркулов и Сперанская-Степанова).

На основании рентгенологических обследований Карлсон не мог найти спазматических состояний кишечника при тетании собак и кошек. Движения желудка или нормальны, или уменьшены. Вместе с нарастанием тетанических состояний происходит падение тонуса желудка. Синельников и Кратинов видели уменьшение моторной деятельности желудка в головном состоянии, причем также наблюдалась гиперсекреция. Приходькова видела усиление двигательной функции кишечника при относительной недостаточности. Столанд при тетании наблюдал резкое уменьшение поджелудочного сока и желчи.

Уже давно Розенблат (1894) указывал на падение диуреза после удаления паращитовидных желез и отмечал гистологические изменения в почках. Другие авторы справедливо оспаривали эти выводы на том основании, что не учитывался водный баланс. После операции терялся аппетит, и в связи с этим собаки меньше потребляли жидкости. Баранов и Сперанская-Степанова вновь взялись за эту проблему. У собак сперва выводили мочеточники (по Орбели), устанавливали норму диуреза в течение 4 часов после водной, солевой и мочевинной нагрузок. Затем удаляли паращитовидные железы и испытывали диурез при тех же нагрузках. Сперва не было заметно существенных отклонений, но скоро водные нагрузки переставали давать какой-либо эффект. Хотя еще ясных симптомов тетании не было, но можно было говорить о легкой подавленности собак. Это уже является грозным симптомом приближающейся тетании. Солевые нагрузки держались значительно дольше, но в конце концов все-таки сдавали и они. Вливание рингеровского раствора в кровь вызывало диурез и вело в связи с этим к улучшению общего состояния. Часто на другой день после этого диурез был более или менее нормален. Отсюда следует, что тут дело идет о функциональных расстройствах, а не об анатомических поражениях. В связи с этим гистологические исследования во время острой тетании не дали заметных изменений почек (Курковский, Сперанская-Степанова).

Тяжелая клиническая картина во время припадков невольно направляла мысль в сторону искания каких-либо ядов, которые могли бы вызывать это заболевание. Многие авторы находили сходство с картиной отравления собак с экковской фистулой. Естественно, была выдвинута мысль об интоксикации аммиаком. Однако тщательный анализ мочи и крови не дал опоры этому предположению. Вообще все поиски специального яда тетании окончились неудачно. Однако опыты Гейнаца говорят довольно убедительно за наличие интоксикации. Постановка опытов в лаборатории И. П. Павлова проводилась по следующему плану. Прежде всего было установлено, что голодавшая собака без паращитовидной железы самостоятельно заболевает на 5—6-е сутки. На второй день как правило не развивается симптомов тетании. Дача мяса вызывает припадок. Опыты велись сразу на двух собаках: сперва оперируют одну, а через два дня— другую. У первой провоцируют припадок, а другая еще находится в скрытом состоянии тетании. Затем делают перекрестное кровообращение у этих собак, так что кровь первой идет в вены второй, а кровь второй— в вены первой. Через 30—60 минут после подобного перемешивания крови оказывалось, что у собаки с припадками наступало улучшение, а у еще относительно здоровой наблюдались тетанические симптомы, которые держались некоторое время и вновь наступали через 2—3 дня. Гейнац считал, что эти опыты доказывают присутствие токсических веществ в крови тетанических животных.

В деле развития понимания функции паращитовидных желез надо отметить работу Мак Коллюма и Фегтлина в области изучения падения кальция крови после удаления паращитовидных желез. С другой стороны, введение кальция в кровь сразу обрывает припадки (Мак Коллюм и Фогель). Эти блестящие исследования создали совершенно новый взгляд на роль паращитовидных желез в организме.

Здесь прежде всего следует отметить работу Фруэна, который дачей значительных доз кальция, магния и стронция per os мог предохранить паратиреоидектомированных животных от развития тетании. Много лет спустя другие исследователи это положение подтвердили. Самое любопытное в этих опытах Фруэна то, что именно в дальнейшем можно было прекратить дачу кальция и тем не менее быстрого развития тетании не наступало. Фруэн сообщает, что одна собака прожила 8 месяцев, другая 10 месяцев без всяких симптомов, и только после этого у них развились тетанические припадки. Таким образом, при даче кальция per os животное может жить неопределенно долгое время. После длительного курса лечения кальцием можно прекратить дачу, и припадки не наступают. Отсюда ясно, что паращитовидные железы не могут считаться безусловно необходимыми для жизни органами. Падение кальция крови после удаления паращитовидных желез установлено вполне точно. Однако это падение начинается не сразу после экстирпации паращитовидных желез. Сперанская-Степанова наблюдала сперва в течение первых 5—6 часов увеличение кальция крови: так, у собак до удаления паращитовидных желез было 13 мг% кальция в сыворотке, после удаления через $4^{1}/_{2}$ часа—13,8 мг%, а еще через час кальций повысился до 14,3 мг%.

Поиски ядовитых веществ заставили химиков обратить внимание на тщательное обследование крови и выделений. В этом отношении надо указать на работы Гринвальда. Прежде всего он мог отметить, что в огромном большинстве случаев вместе с падением кальция крови нарастает содержание фосфатов крови. Выделение азота мочи увеличено, причем азот мочевины падает, креатин и пуриновые основания выделяются больше нормы. Аммиак не дает резких уклонений от нормы, поэтому можно исключить отравление аммиаком как причину предполагаемой интоксикации. Гринвальд считает, что химизм тела после удаления паращитовидных желез передвигается в сторону алкалоза. Дача кислот, действуя в сторону ацидоза, улучшает состояние животного, усиливает выведение фосфатов мочой.

Естественно было стремление добиться получения гормона паращитовидных желез в более или менее чистом виде.

Коллипу (1925) удалось выделить гормон паращитовидных желез, который ясно влияет на кальциевый уровень крови.

Целый ряд работ очень авторитетных ученых показал, что роль паращитовидных желез связана с кальциевым обменом. При удалении этих желез можно поддерживать жизнь животных достаточным введением облученного эргостероля, который улучшает усвоение кальция и тем подымает кальций крови. С другой стороны, гормон Коллипа не улучшает всасывания кальция кишечником. Таким образом, механизм действия гормона паращитовидных желез и эргостероля различен, хотя последний может сохранить жизнь после удаления этих желез.

По Коллипу лучше всего изучать действие этого гормона на собаке. При подкожном или внутримышечном введении гормона у собаки получается увеличение кальция крови пропорционально дозе. Наряду с этим сначала наблюдается и уменьшение фосфатов. Некоторые авторы видели при этом и диуретический эффект (Тейлор, Гуепер). Внутривенное введение увеличивает кальций крови быстрее, но высота подъема меньше. Дача per os дает изменчивые результаты. У человека действие гормона Коллипа в общем сходно с вышеуказанным: внутривенное введение может быстро купировать тяжелые припадки тетании. Наблюдалось при этом быстрое падение фосфатов крови, которое было не так велико, как подъем кальция крови.

У кошек действие гормона не дает таких типичных результатов. Кроликов Коллип считает самыми непригодными животными для опытов с его гормоном, хотя Бомскоу видел закономерное поднятие кальция крови на 2—3 мг% при введении определенной дозы (20 единиц).

При введении повторных доз собакам (25 единиц) получается сильное нарастание кальция—до 18—20 мг%, и в связи с этим возрастает содержание фосфатов. Выделение кальция, фосфора, азота в моче возрастает. После прекращения дачи гормона Коллипа выделение этих веществ с мочой резко падает. При введении больших доз гормона Коллипа кальций крови нарастает, и наблюдается угнетение диуреза. Вместе с тем у животных выявляется уже другая картина болезни: потеря аппетита, поносы, рвота, прострация, затем кома и смерть. Вообще собаки не переживают повышения кальция крови выше 20 мг% при действии гормона Коллипа и хорошо переносят повышение кальция крови от облученного эргостероля. Джон видел подъем кальция до 47,3 мг% в сыворотке и до 14 мг% фосфатов.

Подведем итоги. Опыты Гейнаца с переливанием крови можно толковать с точки зрения Гринвальда о токсичности быстрого падения кальция и повышения фосфатов крови. Особенно важна, по мнению этого автора, быстрота перемены, что имеет место в опытах Гейнаца. Однако все данные так же не укладываются в схемы Гринвальда, как и во всякие другие.

Прежде всего сам автор приводит несколько случаев, где развитие тетании наступало при падении кальция и фосфатов: так, 11,2 мг% кальция в норме упало при тетании до 6,25 мг%, фосфор—с 3,53 до 2,42 мг%. Поэтому подъем фосфатов нельзя рассматривать как conditio sine qua non развития припадка. Точно так же при небольшом понижении кальция может иметь место припадок (8,7 мг%), но его может и не быть при чрезвычайно низком содержании кальция в крови—3,5 мг% (Камерон и Моргауз). Таким образом и теория Гринвальда встречает серьезные возражения.

Теория отравления производными гуанидина, выдвинутая Пэтоном и Финдлеем (1916), встречает все бо́льшую и бо́льшую критику. Клингер не видел ясного действия солей кальция при гуанидиновой тетании; Фукс видел мышечные подергивания и после перерезки нервов при отравлении гуанидином. В мышцах обнаружено присутствие гуанидина (Комаров, Смородинцев и Адова). Коллип считает, что Майер смог показать действительное нарастание гуанидина и его производных в крови и моче при послеоперативной тетании. Однако он приводит следующие возражения против гуанидинной интоксикации как причины отравления: во-первых, гуанидиновая интоксикация дает жировую инфильтрацию печени, чего нет при послеоперативной тетании, а во-вторых—при гуанидиновом отравлении возрастает мочевина и небелковый азот в крови, чего нет при послеоперативной тетании. Новые работы обращают внимание на печень, играющую главную роль в предотвращении гуанидиновых припадков отравления.

Обратимся к старым опытам Иозефа и Мельтцера, которые купировали припадки введением концентрированных растворов соли (около 7,5%). Эти опыты были повторены и расширены Мак Коллюмом и Фегтлином. Оказалось возможным прекратить припадки введением физиологического раствора, хотя повышенная возбудимость нервных стволов остается. Люхардтом и Розенблюмом окончательно был выработан метод купирования припадков вливанием рингеровского раствора. Этот благоприятный эффект базируется на поднятии диуреза, как это могли непосредственно видеть Баранов и Сперанская-Степанова. Драгстедту удалось выработать диету, которая предохраняла животных от развития припадков. Она состояла из хлеба, молока и значительных количеств молочного сахара. В кишках развивалась другая бактерийная флора. Реакция оставалась дольше кислой. Автор считал, что этим он ограничивал гниение в кишках и уменьшал интоксикацию. По Гринвальду и Гроссу (1923) дело заключается в лучшем всасывании кальция, благодаря большей кислотности кишечного содержимого. При очень бедной кальцием пище эффект диеты невелик. Однако животные на диете жили при низком уровне кальция крови.

Не следует забывать того факта, что Фруэн мог легко вызвать припадки дачей карбаминового аммония per os собакам после удаления околощитовидных желез. Конечно, этот факт не говорит за то, что именно карбаминовый аммоний вызывает отравление. В этом случае совершенно ясно указывается на уменьшение барьерной функции печени. С этим согласуется наблюдение Линдемана, который не видел после удаления всего щитовидного аппарата существенной разницы в действии коффеина per os и под кожу, хотя до операции различие это было значительным. Автор хотел свести все дело к отравлению пуриновыми основаниями. Однако и тут опять резко бросается в глаза падение барьерной функции печени. С этой точки зрения можно было понять действие гуанидина, который главным образом действует на печень. Однако после удаления околощитовидных желез способность печени обезвреживать яды падает и легче проявляется отравление гуанидином.

Исходя из идеи падения барьерной функции печени, Веселкин, Савич, Судакова-Веселкина испытывали функцию печени—образование эфиросерных соединений при нагрузке дифенолом—до и после удаления всего щитовидного аппарата: получилось резкое уменьшение. Впоследствии Стефанович и Горбунова вновь повторили эти опыты, причем удалялись только ололощитовидные железы. Результат оказался тот же: дача кальция увеличивала синтез у животных без околощитовидных желез. Итак, несомненно, что после удаления этих желез функция печени падает; наряду с этим мы видим резкое ухудшение работы почек перед припадком. Следовательно, пока почки хорошо работают, припадков еще нет. Внутривенное введение, быстро изменяя состав крови, ведет к обильному диурезу. С другой стороны, Розенблат давно указал, что дача калийных солей удлиняет жизнь животных: тут сказывается лечебное действие мочегонных средств. Относительно урана не надо, однако, забывать, что он дает сперва увеличение диуреза и лишь потом развивается нефрит. Является очень спорным, можно ли все дело свести к ацидозу, развивающемуся при отравлении ураном.

В связи с изложенным надо поставить вопрос о падении барьерной роли печени после удаления околощитовидных желез.

Мы приходим к заключению, что, благодаря изменению состава крови (падение кальция), угнетается целый ряд органов—центральная нервная система, печень, почки, желудочно-кишечный тракт. Возможно, что происходит более быстрое всасывание токсических веществ из кишечника. Во всяком случае нельзя все свести на изменения кальция и фосфора крови. Переломы костей, давая мобилизацию кальция и фосфора в кровь, предохраняют от припадков, но кахексия развивается и смерть все-таки наступает (Морель, Томпсон, Лейтон и друг.). С точки зрения Гринвальда трудно понять, почему дача больших доз гормонов ведет к смерти при 20 мг% кальция, когда эргостеролем можно безнаказанно доводить кальций крови до этого уровня. Очевидно, гормон действует совершенно иначе и к смерти ведет не только одно повышение кальция крови. В этом отношении интересны клинические наблюдения Мак Кэна: беременная больная с отеками и другими симптомами эклямпсии и низким кальцием крови; назначен гормон Коллипа; резкое улучшение, сильный диурез, но без изменения кальция крови. Этот случай хорошо гармонирует с данными Баранова и Сперанской-Степановой, но совершенно не вяжется с точкой зрения Гринвальда.

Дело в том, что гормон Коллипа не только вызывает мобилизацию кальция, но может способствовать и отложению его в тканях. Бодански, Блер, Яффе на свинках, Яффе и Бодански на собаках длительным введением постепенно нарастающих доз его вызывали некоторое рассасывание компактных костей и наряду с этим множественные очаги окостенения в соединительной ткани, вызвав состояние, напоминающее ostitis fibrosa.

В полном согласии с этими данными в клинике при подобном заболевании (болезнь Реклингаузена) находили аденомы в паращитовидных железах. Удаление их останавливало дальнейшее развитие процесса и даже несколько улучшало общее состояние больных.

Относительно иннервации паращитовидных желез имеется мало указаний. Сперанская-Степанова могла видеть повышение кальция крови при раздражении n. sympathici на шее у кошки. Так, в одном опыте кальций в сыворотке с 13 мг% поднялся до 15,4 мг% после раздражения в течение 5 минут, точно так же повышается кальций крови после раздражения мозга. Удаление всего щитовидного аппарата прекращает это действие. Даже наложение клемм на сосуды щитовидной железы устраняет влияние перерезки; последующее снятие их вновь дает возможность влияния на кальций крови раздражением n. sympathici.

Дело осложняется тем, что в настоящее время имеются указания на роль гипофиза в регуляции крови (Ансельбиино, Гофман.): некоторые гормоны гипофиза (паратиреотропный?) влияют на паращитовидные железы и стимулируют их к работе. Во всяком случае несомненно, что симпатическая система влияет на кальций крови или через гипофиз, или через паращитовидные железы и гипофиз сразу.

Влияние гипофиза на кальций крови делается весьма вероятным на основании исследований Ридля: у самок-птиц во время брачного периода и носки яиц наблюдается резкое повышение кальция крови. Очевидно, гипофиз параллельно действует на оварии и на околощитовидные железки.

ЗОБНАЯ ЖЕЛЕЗА

Клиницисты давно интересовались этой железой. Рокитанский дал характеристику тимико-лимфатической конституции (сильное развитие лимфатических желез, тимуса; хорошо развитый подкожный жировой слой). Палтауф отметил при этом высокий рост с длинными конечностями, плохо выраженный рост волос на туловище, нередко гетеросексуальный характер оволосения. Клинический интерес базировался на том, что в случаях внезапных смертей еще молодых людей обычно находят сильно выраженный тимус (thymus persistens).

Удаление железы впервые было сделано еще Рестели (1845), но без результата. Но Фридлебен (1858) уже с успехом произвел эту операцию, однако нельзя с уверенностью судить о полноте удаления. Животные не умирали после операции. Затем эта операция многократно повторялась. Баш в ряде работ отметил большую задержку в росте, которая наблюдается при операциях в раннем возрасте и которая потом получила полное подтверждение (Мати, Фогт и Клоссе, Воробьев и др.).

Баш отметил изменения после удаления железы не только в величине костей, но и в их составе и толщине. Кости стали мягче и более гибкими; отмечаются отклонения в высшей нервной деятельности. При гистологическом обследовании были констатированы признаки замедленного окостенения. Клоссе и Фогт в обстоятельной монографии говорят об удалении зобной железы у 54 щенков в возрасте от 10 дней до 4 недель. Наиболее резки картины выпадения после операции на 10-й день жизни, после же 20 дней результаты неясны. Сначала имеется скрытый период—в течение 2—4 недель; затем наступает период ожирелости и, наконец, развивается cachexia thymopriva. Смерть наступает после 3—14 месяцев при явлениях общей аденамии. Авторы говорят об idiotia thymopriva. Надавно Воробьев на поросятах полностью подтвердил эти данные, причем он особенно отмечал истончение и недостаточное окостенение черепных костей. Костные изменения у животных с удаленной зобной железой, по мнению некоторых авторов, напоминали рахитические изменения. Однако Сорро не видал от облученного эргостероля ярких улучшений окостенения у животных без зобной железы, подобно тому как это бывает при рахите, так что тут вряд ли можно говорить о недостатке витамина D как причине изменений костяка у животных, лишенных зобной железы.

Относительно влияния дачи зобной железы per os надо прежде всего отметить опыты Гудернача, многократно повторенные (например Ромейсом). При питании исключительно тимусом головастики сильно растут, но метаморфоз задержан; при смешанном корме с зобной железой рост и метаморфоз несколько ускоряются. Обращает внимание значительно более темный цвет покровов от приема зобной железы.

С целью изучения влияния зобной железы на рост Демель пересаживал

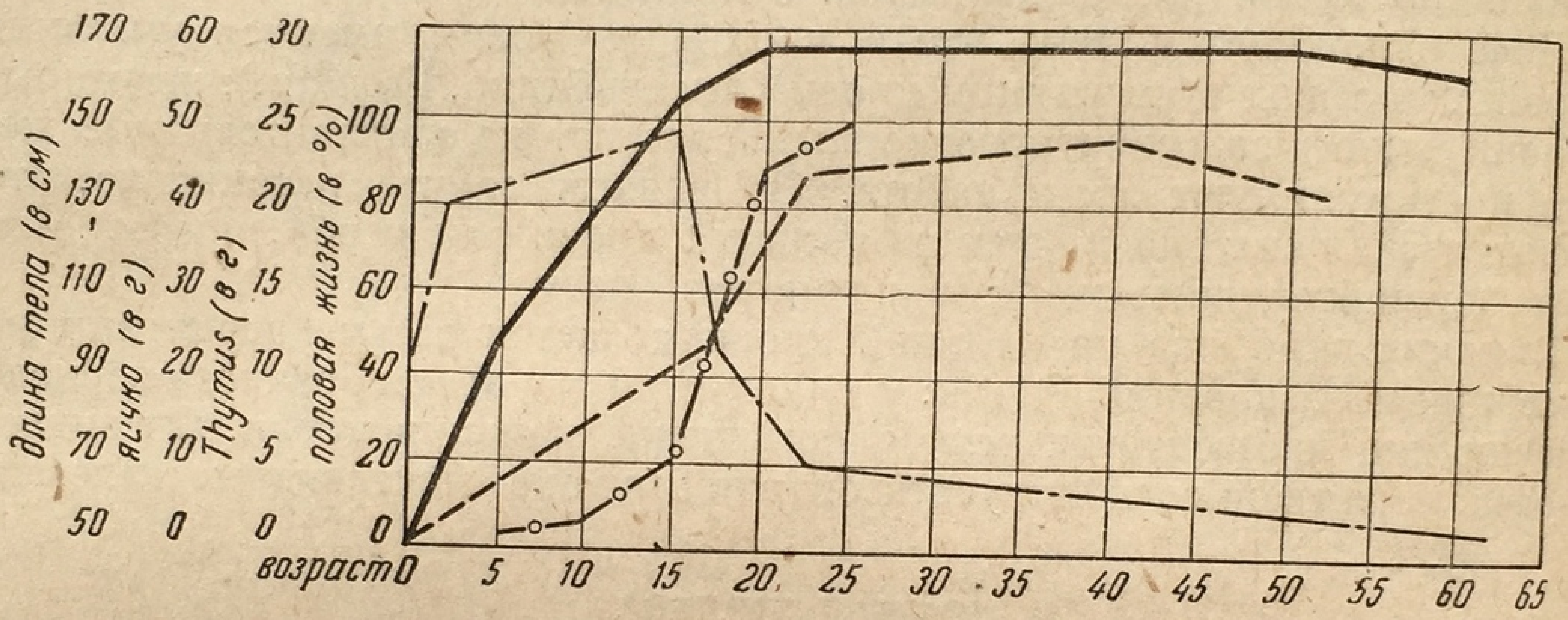


Рис. 139. Соотношения роста, величины тимуса и testes и начала половой жизни.
——длина; – – – –вес половых желез; —.—.—вес тимуса; $^0/_0$ начавших половую жизнь.

крысам (3 недели) зобные железы, взятые от других крыс разного возраста. Эти крысы становились живее и сильнее; кости сильно увеличивались в длину. Таким образом, влияние зобной железы на рост несомненно. Следует также указать на ускоренную инволюцию зобной железы при голодании и при всяких истощающих болезнях. Надо вообще отметить, что недостаточность желез ведет к атрофическим изменениям в зобной железе (Шмидт).

Изучение действия вытяжек из зобной железы на кровяное давление ничего характерного не выявило. Ряд авторов указывает на увеличение тимуса под влиянием кастрации. Получается thymus persistens у ранних кастратов (Кальцолари). С этими данными надо сопоставить удлинение роста кастратов против нормы. У поздних кастратов получаются уже другие отношения. Гелин видел даже увеличение зобной железы. Влияние удаления тимуса на состояние яичек тоже окончательно далеко не установлено. Некоторые авторы видели атрофию яичек, другие—даже их увеличение. Камус и Горней вызывали атрофию яичек уколом в мозг и могли купировать эту задержку дачей зобной железы per os.

Имеются указания, что пролан ускоряет у крыс инволюцию зобной железы. Так как пролан ускоряет развитие половых желез, то, следовательно, ускорение инволюции тимуса идет через половые железы.

Диаграмма (рис. 139) указывает на соотношения между ростом, величиной зобной железы и яичек и началом половой жизни.

Влияние нервной системы на рост ясно показано в опытах Попова и Кудрявцева: удаление полушарий большого мозга у цыплят вызывает задержку роста и в то же время значительную атрофию тимуса.

Из других соотношений надо указать на обычно наблюдаемое недоразвитие хромафинной системы при увеличениях тимуса (Визель). С этими данными надо сопоставить указание Мати, что удаление зобной железы влечет за собой увеличение мозгового слоя надпочечников и усиление окрашиваемости хромовыми солями. Клозе и Фогт отмечают увеличение поджелудочной железы после удаления зобной железы.

Введение экстрактов из зобной железы давало мало характерные результаты. Можно, пожалуй, упомянуть о воздействии этих экстрактов на мышечную систему в смысле уменьшения утомляемости. Роземан видел улучшение работы мышечного препарата лягушки под действием вытяжки зобной железы, однако лишь при медленных ритмах раздражения; при более же частых этого уже не замечалось, так что и тут результаты мало отчетливы.

О новейших работах по изучению зобной железы (thymocrescin) сказано выше.

ГИПОФИЗ

Мари в 1886 г. описал особую картину заболевания—акромегалию; в 1891 г. вместе с Маринеско он отметил поражение гипофиза при этом заболевании. Минковский еще в 1887 г. описал случай акромегалии, причем было обращено внимание на изменения гипофиза. Эти указания обратили внимание на эту железу как на орган внутренней секреции, тем более что еще раньше Рогович нашел на увеличение гипофиза после удаления щитовидной железы.

Значение гипофиза как органа внутрисекреторного сильно поднялось после открытия Шефером и Оливером действия вытяжек его на повышение кровяного давления (1895).

Для выяснения роли гипофиза были предприняты многочисленные опыты с удалением его. Уже Горслей (1886) пробовал удалять мозговой придаток у собак, но животные вскоре после операции умирали. Оперировать приходится в условиях, когда всегда возможны травмы мозга. У Паулеско (1906) все животные после удаления гипофиза также погибали, и автор делает отсюда вывод о невозможности жизни без этой железы. При неполном удалении гипофиза собаки выживали без трофических расстройств. Интересно отметить, что перерезка ножки гипофиза давала тот же результат.

Надо прибавить, что в руках такого прекрасного оператора, как Кэшинг, удаление гипофиза вызывало смерть, самое большое через несколько недель, при явлениях cachexiae hypophyseprivae. Удаление одной задней доли переносилось без особых явлений. Частичное поражение вызывало ожирение, полиурию, выпадение волос и атрофию половых желез. Молодые животные лучше переносят операцию. Бидль видел всегда смерть животных после полного удаления гипофиза и даже после одной перерезки ножки infundibuli.

Несколько иные результаты получились у Фишера, который оперировал на курах. По большей части операция вызывала смерть, однако у 4 кур было произведено полное удаление гипофиза, и тем не менее они выжили. У двух кур была задержка роста, но автор не считает эту задержку случайной (1905).

Удаление гипофиза у головастиков вызывает задержку роста и метаморфоза. Головастики в этих случаях отличаются светлым видом, благодаря сокращению пигментных клеток (Хогбен, 1913; Адлер, 1914). При удалении гипофиза у амфибий отмечаются светлый цвет кожи и склонность к отекам.

Работы Ашнера совершенно изменили положение вопроса. Ашнер подходил к гипофизу со стороны полости рта и удачно удалял эту железу как у взрослых собак, так и у молодых. Первые переносили операцию без особых расстройств, вторые сильно отставали в росте от контрольных, на что указывал еще раньше Казелли (1908). Затем наблюдалась также атрофия половых желез, часто изменения волосяного покрова. Уже частичное поражение гипофиза вызывало нарушение роста. Удаление одной задней части железы не влечет остановки роста. Далее имеются указания на ожирение (Ливон, Кешинг, Ашнер); Смис и Грезер видели у крыс сильное ожирение (опытные крысы весили больше контрольных при задержанном росте).

Среди многочисленных авторов, работавших с животными, лишенными гипофиза, надо указать на Асколи и Леньяни (1911). Они оперировали 70 животных, причем рост молодых сильно задерживался, часто наблюдалось развитие ожирения и всегда—атрофия половых желез. Зобная железа при этом подвергается преждевременной инволюции, а щитовидная железа и надпочечники частично атрофировались.

Ганзельман и Горслей работали с кошками, собаками и обезьянами, причем 4 обезьяны прожили 13, 14 и 39 дней без особых симптомов; одна же была убита на 115-й день после операции. Авторы считают, что в случаях полного удаления гипофиза у животных не было никаких резких уклонений от нормы.

В настоящее время метод удаления гипофиза настолько хорошо разработан, что выживаемость оперированных животных достигает нескольких лет.

Итак, удаление гипофиза не вызывает безусловной смерти. Противники этого положения возражают, что выживание могло зависеть от присутствия фарингеального гипофиза или от остатков partis tuberalis. Во всяком случае, сейчас нельзя считать, что удаление гипофиза безусловно смертельно. Выводы Архангельского и Карлина вполне согласуются с ранее полученными данными.

Возражения возникли совершенно по другой линии. Камюс и Руси, а также Бейлей считают причиной описанных явлений не удаление гипофиза, а сопутствующую травму мозга. Еще Клод Бернар вызывал полиурию соответственным уколом в мозг. Точно так же можно было вызвать атрофию половых желез травмой в области воронки и серого бугра. Ожирелость также иногда вызывалась травмой мозга. Таким образом, эти авторы отвергали роль гипофиза как эндокринного органа. Опыты в этих направлениях интересны и в другом отношении. Гуссей и Рамана (1920), Бейлей и Бремер (1921) видели резкий диурез от укола в полости tuberis cinerei и при денервированных почках.

В общем надо сказать, что метод экстирпации гипофиза дал очень много для понимания функции этой железы. Метод применения вытяжек, начиная с Шефера и Оливера, дал также очень богатый материал в этом направлении.

Прежде чем начать обзор действия различных вытяжек, надо сказать несколько слов о тех путях, по которым идет поступление секрета гипофиза. Геринг указал на присутствие гиалиновых шаров в задней доле и в рыхлой ткани ножки гипофиза и переход их в спинномозговую жидкость. Кэшинг полностью подтвердил это наблюдение. Этот факт указывает на поступление секрета эпителиальной части гипофиза хотя бы частично, через infundibulum к центрам, лежащим в области tuberis cinerei (hydrencephalocrinie по Колену). Затем коллоидные вещества через межклеточные щели доходят до нервных клеток области серого бугра и там действуют на них (neurocrinie). Активные начала могут переходить прямо в кровь, что особенно легко при богатстве сосудами эпителиальной части гипофиза (hemocrinie). Наконец по Попа и Фильденгу имеются сообщения между капиллярной сетью железистой части гипофиза и нервной, откуда секрет может дойти до области серого бугра (hemoneurocrinie). К этому надо прибавить, что имеются нервные волокна, идущие от tuber cinereum к задней части гипофиза. Таким образом весь гипофиз как бы включается в систему мозговых центров: повреждение в одном месте сказывается в разных отделах этой системы. Уже одно это обстоятельство указывает на то, что травма мозга может вызвать очень разнообразные симптомы в зависимости от того, какая часть поражена. С другой стороны, это обстоятельство делает понятными те разнообразные трофические расстройства, которые получались при травматизации области серого бугра (Сперанский).

Прежде всего надо отметить большое содержание брома в гипофизе. Уже давно на это имелись указания, но сейчас имеются уже вполне точные данные. Бернгардт и Уко (1920) обстоятельно обследовали этот вопрос: в сыворотке человека брома находится 1—1,6 мг%, в надпочечниках—1,4—1,8 мг%, в щитовидной железе—0,9—1,4 мг%, в гипофизе—15—30 мг%; у собак: в сыворотке—0,71—0,83 мг%, в надпочечнике—3,3—5,0 мг%, в щитовидной железе—0,3—1,4 мг%, в гипофизе—12,5 мг%. Совершенно очевидно, что в гипофизе происходит накопление брома аналогично тому, как это имеет место в щитовидной железе в отношении к иоду. Интересно отметить указание Мернера, что в кораллах имеется дибромтирозин (по Ульманну). Цондек и Бир, отмечая большой процент брома в гипофизе, отчасти в органических соединениях, хотят связать его с физиологической функцией гипофиза. По их мнению содержание брома в спинномозговой жидкости регулируется гипофизом, и этим содержанием брома может обусловливаться даже сон. Если эти указания на содержание брома и очень интересны, то заключение о броме как регуляторе сна вряд ли можно считать вполне обоснованным. Во всяком случае трудность определения минимальных колебаний брома в очень малых количествах субстрата так велика, что делает результаты анализа мало убедительными. Передняя доля содержит больше брома, чем задняя (Ульманн).

Ниже будут подробно перечислены новейшие достижения в области изучения гормонов передней доли. Теперь же обратимся к действующим веществам задней доли гипофиза.

Оливер и Шефер первые показали прессорное действие вытяжек гипофиза и этим дали толчок к дальнейшим работам по изучению этих вытяжек. Действие их на сосуды основывается на периферическом влиянии, что может наблюдаться и после разрушения мозга. При пропускании вытяжки через изолированный орган получается уменьшение протекающей жидкости. Частота пульса падает: это падение лишь отчасти зависит от центров и окончаний блуждающего нерва, так как она остается и после атропинизации. Любопытно отметить факт уменьшения эффекта на кровяном давлении от повторных введений вытяжек: действие их может совсем исчезнуть. Дальнейший анализ показал, что прессорное вещество находится в задней доле (Камм). Вытяжки из задней доли обычно называются питуитрином (по фабричному препарату Парк и Девис).

Кроме действия на сосуды было вскоре обнаружено влияние питуитрина на сокращение матки (Отт и Скотт, Дэль), затем кишок, пузыря. Сокращение можно видеть и на изолированной матке, и на кишке, следовательно, эти сокращения периферического происхождения. Вещества, действующие на матку и сосуды, не идентичны: они различно растворяются в разных растворителях (Камм).

Отт и Скотт (1910) видели усиление выделения молока от питуитрина, хотя суточное количество его не менялось.

Магнус и Шефер видели у наркотизированного животного увеличение диуреза, а Фельден, наоборот, наблюдал при подкожном введении без наркоза резкую задержку диуреза. Это свойство угнетать диурез используется для лечения diabetes insipidus.

Наконец, надо указать, что лягушки, сделавшись светлыми под влиянием лучей солнца, сразу темнеют при впрыскивании под кожу питуитрина. При дальнейшем анализе оказалось, что влияние на пигментные клетки оказывает pars intermedia: вытяжки из partis intermediae вызывают потемнение покровов у лягушек. Геринг видел расширение меланофор от действия экстрактов из гипофиза скатов, у которых нет partis neuralis. Следовательно, главную роль в расширении пигментных клеток надо приписывать pars intermedie. Обычно pars intermedia плотно спаяна и трудно отделима от задней доли у большинства животных, так что при изготовлении вытяжек из задней доли всегда попадают вещества и из средней доли.

Цондек и Кон рассматривают «интермедин» как особый гормон, который влияет на окраску некоторых рыбок. Авторы, предлагая свой тест (брачная окраска), считают недостаточно специфической реакцией сокращение пигментных клеток. Дело в том, что вещества, полученные этими авторами, действуют на специальные пигментные клетки, эритрофоры, и тем отличаются от обычных препаратов гипофиза, влияющих главным образом на меланофоры. Итак, уже получены вещества, избирательно действующие на определенные виды пигментных клеток.

Далее питуитрин вызывает обогащение печени жиром (Купе и Чемберлен); Рааб наблюдал уменьшение жировых веществ в крови под влиянием введения питуитрина.

Итак, из задней части, от которой трудно изолировать pars intermedia, получено много очень активных веществ. Однако для того, чтобы их можно было считать гормонами, надо было доказать их присутствие в крови. Многие авторы не хотели признать питуитрин за гормон. Крог и Мак Лин диализировали кровь: диализат действовал расширяюще на меланофоры и вызывал сокращения матки. Следовательно, этим было доказано присутствие в крови соответственных начал. Крог считает, что вещество из задней доли избирательно действует на капилляры. У лягушек без гипофиза капилляры расширены, малые дозы питуитрина уже суживают их, еще не действуя на артериолы. Таким образом задняя доля гипофиза регулирует тонус капилляров.

Многочисленные исследования позволяют выделить из питуитрина: 1) вазопрессин—прессорное вещество, 2) окситоцин—вещество, действующее на матку, и установить присутствие вещества, действующего антидиуретически.

Относительно последнего надо сказать, что задержка резко сказывается у нормальных животных при применении его под кожу; у наркотизованных же может быть нормальный диурез при введении его и в кровь. Возможно, что тут имеются два вещества. Ансельмино и Гофман получили антидиуретические вещества, выделенные из крови беременных с токсикозами.

Действие антидиуретического начала надо считать главным образом периферическим. Верней исследовал диурез на изолированной почке, питаемой сердечно-легочным препаратом Старлинга. Мочи отделяется много с низким удельным весом. Прибавка питуитрина вызвала значительное падение диуреза с повышением удельного веса мочи.

Диксон обнаружил в спинномозговой жидкости вещества, вызывающие прессорное действие, маточные сокращения и сокращения пигментных клеток. Тренделенбург и Миура видели только слабое действие его на матку.

Однако Гусей и Унгар могли показать в спинномозговой жидкости вещество, расширяющее пигментные клетки. Таким образом можно считать установленным переход некоторых активных начал в спинномозговую жидкость.

Сато показал присутствие активных начал в tuber cinereum даже у животных без гипофиза (действие на матку и почки). Это указывает, что гипофиз трудно разграничить и с химической точки зрения от мозговой области III желудочка. Тут много связей и через нервные, и через кровеносные сосуды, и через спинномозговую жидкость.

Еще совсем недавно активные начала получались только из задней доли гипофиза. В настоящее время мы наблюдаем период успешных исканий подобных начал из передней доли. Уже давно отмечался увеличенный рост кастратов. Но только Фишера (1905) указал на увеличение гипофиза после удаления яичек, или оварий. Так, у петухов вес гипофиза в среднем 13,3 мг, у каплунов—27,7 мг, у буйволов—1,8 г и после кастрации у них же—3,5 г.

Уленгут видел усиленный рост амблистом при кормлении передней долей гипофиза. Наряду с этим Лонгу и Ивенсу удалось (1920) получить из передней доли вещество, влияющее на рост. Оказалось, что лучшие результаты дают щелочные экстракты (Путнам, Тиль и Бенедикт, Тиль). С помощью этого препарата можно вызвать резкое усиление роста у собаки: после 8 месяцев введения вес собаки достиг 28 кг против 18 кг контрольной. Тиль и Кэшинг могли вызвать рост костной системы вместе с большим увеличением печени, щитовидной железы, надпочечников, сердца и почек. Оварии были увеличены вследствие сильного развития желтых тел.

Удаление гипофиза вызывает задержку роста, а насыщение организма экстрактом передней доли вызывает усиленный рост. Отсюда можно с несомненностью признать роль гипофиза как фактора роста.

При этих работах с усилением роста Ивенс и Лонг обратили внимание, что у крыс отсутствовала овуляция. В овариях был выражен процесс лютеинизации: лютеиновые клетки оказывались сильно развитыми. Это вызывает увеличение объема оварий с сильно развитыми желтыми телами без зрелых фолликулов. Слизистая оболочка матки получает способность с легкостью образовывать децидуальную ткань на всякое механическое раздражение. Таким образом экстракт передней доли вызывает образование желтых тел.

Параллельно этим наблюдениям, даже несколько раньше, Гетш видел на молодых крысах, при кормлении их экстрактами из передней доли, преждевременное развитие фолликулов.

Смит и Энгель (1927) показали, что при пересадках молодым крысам передней доли гипофиза получается весьма ускоренное развитие овария со зрелыми фолликулами вместе с преждевременным ростом матки, влагалища, грудных желез. Цондек и Ашгейм подтвердили эти наблюдения и прибавили чрезвычайно важный факт, что в моче беременных находятся вещества, действующие на 1) матку и влагалище (фолликулин) и 2) стимулирующие развитие оварий (пролан). Дальнейшие наблюдения заставили этих авторов признать в моче беременных два вещества, действующие на оварии,—пролан А и В. Первый из них вызывает преждевременное развитие зрелых фолликулов и обусловливает овуляцию, второй—развитие желтых тел. Ввиду этого Цондек назвал гипофиз «мотором половых желез».

Нельзя, однако, отождествлять проланы, полученные из мочи, с веществами, полученными из гипофиза. Было показано, что уже через 2 часа после удаления гипофиза у кролика не удается вызвать овуляции даже большими дозами пролана, а экстракт из гипофиза ее вызывает. Ивенс с сотрудниками отмечает, что пролан у инфантильных крыс вызывает гораздо более слабый рост оварий, чем при введении пролана вместе с препаратом гипофиза (стимулирующее действие пролана из мочи на гипофиз).

На прилагаемой схеме можно отчетливо видеть это влияние гонадотропного эффекта на вызревание фолликулов и образование желтого тела (рис. 140).

Гормон, стимулирующий развитие фолликулов яичника, лучше растворяется в кислой среде, чем отличается от гормона роста (Ивенс и Симпсон). Стимулятор образования желтых тел переходит в щелочную фракцию гормона роста.

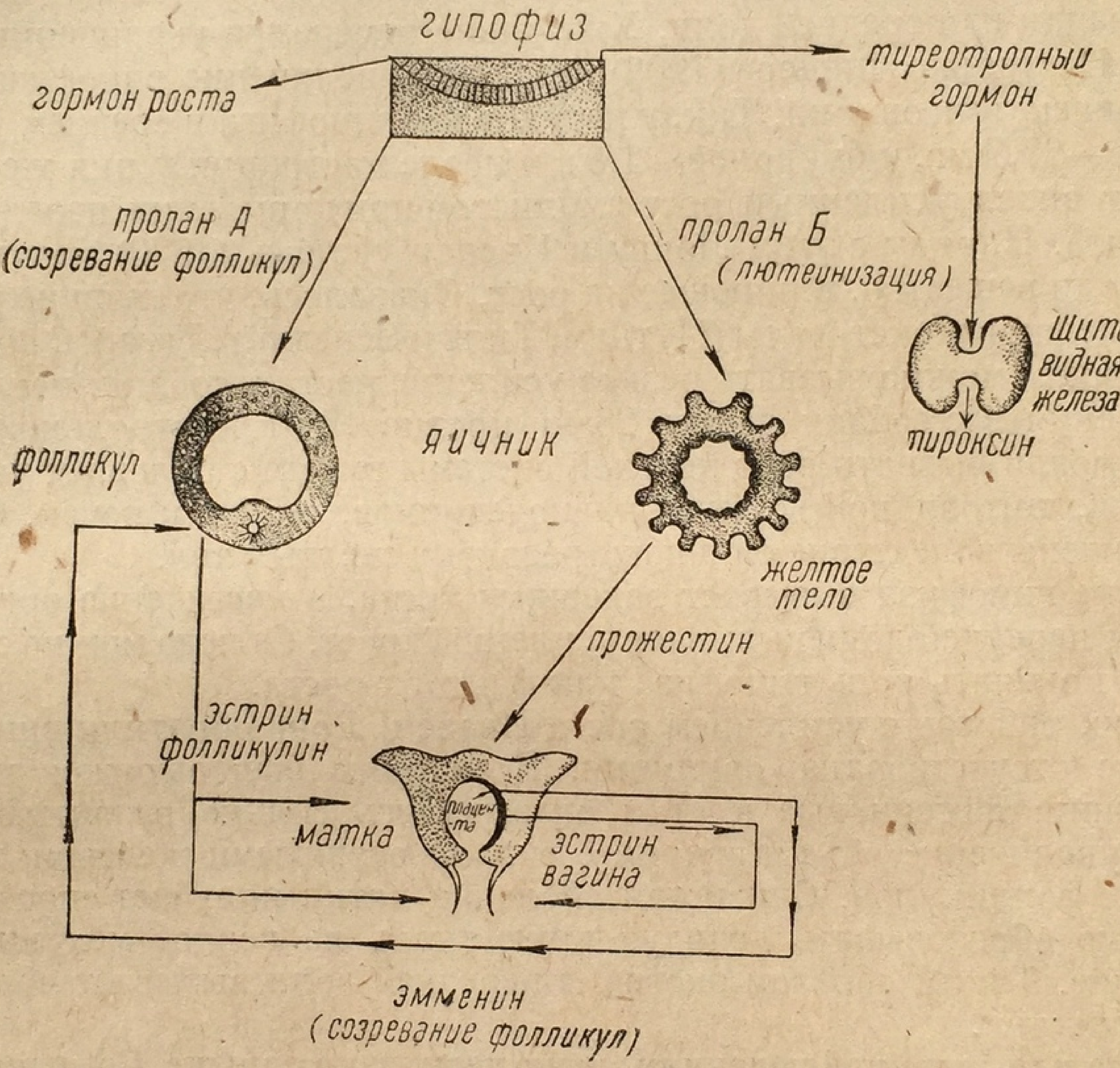

гипофиз
гормон роста
тиреотропный гормон
пролан А (созревание фолликул)
пролан Б (лютеинизация)
щитовидная железа
тироксин
фолликул
яичник
желтое тело
прожестин
эстрин фолликулин
плацента
матка
эстрин вагина
эммении (созревание фолликул)

Рис. 140. Влияние гонадотропного гормона на вызревание фолликулов и образование желтого тела.

Разделение можно произвести в щелочных растворах с помощью трикрезола (0,4%): прибавка этого вещества сильно уменьшает влияние на рост и относительно мало—на развитие желтых тел (Путнам и Бенедикт).

В заключение надо сказать, что теория присутствия в гипофизе двух веществ, влияющих на половые циклы,—а) на развитие и созревание фолликулов и б) на образование желтых тел—принята далеко не всеми авторами. Дело в том, что многим не удавалась полная изоляция веществ с этим действием. Поэтому многие авторы признают наличие одного гонадотропного вещества. Различные эффекты получаются по их мнению под влиянием различных доз и различного состояния организма.

Цондек предложил считать единицей действия (мышиная единица) минимальную дозу, при раздельной даче которой в 6 приемов у мыши весом в 6—8 г вызывается oestrus. Лезер предложил единицей действия на образование желтых тел считать минимальное количество, способное вызвать при повторных введениях у молодых крыс весом в 40—50 г образование желтых тел.

Наряду с действием на половые железы стоит вопрос о влиянии гормонов гипофиза на лактацию. Старлинг (1906) видел разрастание молочных желез от введения экстрактов плодов. Далее Ансель и Буэн сделали весьма интересное наблюдение, что у кролика coitus без зачатия вызывает развитие желтых тел и наряду с этим происходит некоторое развитие молочных желез. Отсюда выходило, что желтое тело как бы стимулирует рост железы. Путнам, Бенедикт, Тиль во время своих опытов над ростом от действия экстракта гипофиза видели отделение молока у суки. Но эти же экстракты вызывали развитие желтых тел. Ивенс и Симпсон видели гипертрофию молочных желез от действия вытяжек гипофиза. Паркес вызвал секрецию молока введением щелочных экстрактов, но лактации нельзя было получить у самцов и самок без оварий; поэтому он считает желтое тело важным фактором лактации. Аллен и Корнер при помощи введения прожестина (экстракта из желтого тела) не получили секреции молока у кроликов без оварий. Зато Корнер введением специально изготовленного экстракта гипофиза (видоизменение щелочных вытяжек Тиля) получил лактацию у молодых девственных кроликов, причем удаление матки не меняло результатов опытов. Коллип видел лактацию у крысы после удаления желтых тел под влиянием действия экстрактов гипофиза. С другой стороны, удаление гипофиза обрывает лактацию.

Эти данные, полученные на опытах с млекопитающими животными, интересно сопоставить с результатами Ридля и его школы. Изучались развитие зоба у голубей и секреция молозива. Под влиянием пролактина (гормон лактации) наблюдалось сильное увеличение объема зоба раза в 3 против нормы и усиление секреции. Другие экстракты гипофиза не давали эффекта.

Пролактин, оказывающий действие на развитие зоба, вызывал и разрастание, и секрецию молочных желез у млекопитающих животных даже после кастрации, действия же на половые железы и на рост не замечалось. Итак, лактация регулируется гипофизом.

Относительно влияния гипофиза на секрецию мочи надо упомянуть о работе Тиля, который видел на собаках сильное увеличение диуреза с 700 до 7000 см³ с соответственным падением удельного веса после введения экстракта из передней доли (опыты над ростом). Автор считает, что действующие начала на рост и диурез различны, так как экстракты разных изготовлений действовали неодинаково на эти две функции. В этом отношении заслуживают внимания интересные опыты Шамова, который видел усиление диуреза у кошки после перерезки мозга в шейной части при раздражении головного отрезка шейного симпатического нерва. Тут связь мозга с почкой могла быть только гуморальной.

Относительно опытов Тиля надо заметить, что хотя они получили подтверждение, но им придано другое толкование. Дело в том, что эффект получается только при наличии щитовидной железы. После удаления ее эффекта не наблюдалось. Оттого, естественно, возникает вопрос, имеет ли тут место самостоятельно действующее вещество или дело идет о действии тиреотропного гормона (Биазоти, Фруэн).

Кестнер с сотрудниками показал, что при поражениях гипофиза у людей прием пищи не усиливает обмена, как в норме. Фостер и Смит видели после удаления гипофиза у крыс отсутствие повышения обмена от аминокислот (отсутствие специфического динамического действия пищи); пересадка всего гипофиза могла поднять его опять до нормы, причем пересадка задней доли эффекта не давала. Еще раньше Аллен и Смит видели ускорение метаморфоза у головастиков под влиянием гипофиза. Все это обращало внимание на взаимоотношение между гипофизом и щитовидной железой.

Леб и Базет могли отметить влияние как кислых, так и щелочных экстрактов гипофиза на гистологическую структуру щитовидных желез: количество митозов в эпителии щитовидной железы значительно возрастало, коллоид исчезал, дней в 5—6 вес щитовидной железы удваивался. Другие авторы (Арон, Янсен и Лезер) подтвердили изменения щитовидной железы под влиянием ее передней доли. Наряду с этим можно было видеть повышение обмена. Шитенгельм и Эйслер видели под влиянием экстракта из гипофиза повышение иода в крови у микседематозных больных, у которых иодный уровень крови всегда понижен. Так, количество иода с 6,4—6,9 γ под влиянием тиреотропного гормона из гипофиза возрастало до 13,7—16,5 γ. Последовательная дача тироксина оказывала гораздо больший эффект, чем до лечения препаратом гипофиза. Кипячение его разрушает, при даче per os действие отсутствует. Юнкман и Шелер, Арон отмечали усиление действия гипофиза, взятого от кастрированного животного, на щитовидную железу, хотя это обстоятельство и не вяжется с падением обмена после кастрации и с уменьшением объема щитовидной железы.

Граб препаратами гипофиза вызывал падение иода в щитовидных железах и увеличение его в крови. Кровь животных, обработанных предварительно препаратами гипофиза, быстрее вызывала превращение головастиков, чем контрольных. Недавно Лезер показал, что действие неорганического иода на щитовидную железу идет через гипофиз и без гипофиза не наблюдается.

Точно так же имеются указания на взаимоотношения между гипофизом и околощитовидной железой. Изами отмечает увеличение средней доли гипофиза у кошек после удаления околощитовидной железы, у крыс же, наоборот, уменьшение ее. Надо иметь в виду, что крысы переносят удаление главных околощитовидных желез, так как имеют обычно добавочные околощитовидные железы. С другой стороны, введение препаратов передней доли оказывает влияние на гистологическое строение околощитовидной железы: появляется больше светлых клеток вместо темных (Ансельмино, Гофман, Герольд, 1934), а само введение гипофиза вызывает повышение кальция (Ансельмино и Гофман), но только при сохранении околощитовидных желез.

Удаление гипофиза вызывает дегенеративные и атрофические процессы в околощитовидных железах; травматизация области tuberis cinerei вызывает подобные изменения гораздо реже и в меньшей степени. Введение соответственных препаратов гипофиза способствует обратному ходу процесса (Гусей и Санмартимо). Итак, установлена связь между гипофизом и околощитовидной железой, хотя она мало разработана.

Надо отметить связь гипофиза с надпочечником, устанавливаемую многими авторами. В 1933 и 1934 гг. Коллип, Андерсон, Томсон отмечают изменения надпочечников после удаления гипофиза, на что много лет раньше указывали Асколи и Леньяни. Введение экстрактов гипофиза предохраняло животных от атрофических изменений. Ансельмино и Гофман могли получить гипертрофические изменения в корковом слое надпочечников под влиянием экстрактов гипофиза. То же наблюдал Норес. Гусей с сотрудниками видел атрофические процессы в надпочечниках после удаления гипофиза, а введение щелочного экстракта гипофиза внутрибрюшинно вело к гипертрофическим изменениям надпочечников и к увеличению адреналина в них. Итак, намечается несомненная связь гипофиза и надпочечников, хотя и этот вопрос еще мало разработан.

Давно намечалась связь гипофиза с сахарным обменом. При акромегалии часто наблюдаются симптомы диабета. После удаления гипофиза гликозурии при сахарных нагрузках обычно не наблюдается. Далее отмечали повышение чувствительности к инсулину после удаления гипофиза (Гусей, Магута). Этим можно объяснить состояния гипогликемии при даче сахара после удаления гипофиза. В связи с этим Ансельмино и Гофман отметили увеличение островков Лангерганса в поджелудочной железе под влиянием экстракта передней доли гипофиза. Отсюда и падение сахара крови под влиянием этих экстрактов. Падение сахара бывает только при сохранении в организме поджелудочной железы.

Очень интересны опыты школы Гусей с удалением гипофиза у депанкреатизованных животных. У жаб удаление поджелудочной железы вызывает тяжелый диабет; добавочное удаление гипофиза делает его более легким (Гусей, Биазоти). Точно так же тяжелый диабет у собаки, наступивший после удаления поджелудочной железы, значительно смягчается после экстирпации гипофиза. Кепинов и Карлик подтвердили эти опыты.

Затем Гусей с сотрудниками вызывали гипергликемию введением экстракта гипофиза у ряда теплокровных животных, причем у жаб, змей не получено эффекта. Экстракты других органов не давали подобного эффекта. Удаление надпочечников, перерезка n. splanchnicorum не уничтожали эффекта. Люке со своими сотрудниками в ряде работ в существенном эти опыты подтвердили; однако наблюдалось и некоторое расхождение. Прежде всего было подтверждено действие экстрактов гипофиза на сахарный уровень крови, причем щитовидная железа и тиреотропный гормон не играют существенной роли. При анализе действия этих экстрактов гипофиза, названных контринсулярным гормоном, оказалось, что эрготамин снимает все действие на сахар крови, следовательно, имеются указания на роль симпатической иннервации. В противоположность опытам школы Гусей Люке не видел эффекта после удаления и денервации надпочечников и перерезки n. splanchnicorum. При введении гормона в ликвор действие его много сильнее.

При удалении гипофиза и поджелудочной железы введение глюкозы увеличивает дыхательный коэфициент (Биазотти, 1934), что указывает на утилизацию сахара. Точно так же добавочное удаление гипофиза у диабетического животного вызывает повышение усвоения сахара. Эти опыты подтверждены Кепиновым.

Влияние экстрактов гипофиза на развитие диабетических состояний хорошо иллюстрируется опытами Ивенса и его сотрудников: они получили гипергликемию, причем сахар в моче держался до 4 месяцев после окончания введения.

Итак, в обмене углеводов гипофиз играет огромную роль. В так называемом панкреатическом диабете гипофизу надо приписать очень большое значение. Во всяком случае надо пересмотреть весь вопрос о патогенезе диабета как следствие первичной недостаточности инсулярного аппарата. В патогенезе его несомненно в той или иной мере играет роль и контринсулярный гормон (Люке).

В связи с этим стоит и влияние гипофиза на количество в крови ацетоновых веществ.

В связи с нарастанием ацетоновых тел в крови наблюдается увеличение жировых веществ (Степпун). Жир мобилизуется из жировых депо, где запасы его уменьшаются, зато количество жира в печени увеличивается; наряду с этим происходит уменьшение гликогена. Так, у крыс в печени при обычной диете жира около 2,8%, после дачи 1 мг порошка (см. выше) через два часа его уже имеется 4%; дача 10 мг подымает количество жира до 9,8%; гликоген печени с 2,4 падает до 0,23%. Ежедневные введения препарата вызывают постепенное снижение процента сахара крови. Пролан из мочи и экстракты из задней доли не дают такого эффекта. Падение сахара крови надо рассматривать как ответную реакцию организма на ацидоз вследствие нарастания ацетоновых веществ. С другой стороны, Рааб от питуитрина видел значительное снижение жира крови. Автор считает, что это зависит от присутствия особого вещества в задней доле, и предлагает для него название липоитрина. Липоитрин можно было найти в tuber cinereum, в передней доле. Рааб мог иногда его выделить в моче беременных. Липоитрин переносит кипячение. Весьма чувствителен к щелочам. Обработкой трихлоруксусной кислотой передней доли можно получить его в относительно большом количестве.

Особенно интересны попытки Рааба изучить пути действия липоитрина. Сильное разрушение tuberis cinerei резко снижает эффект действия. Перерезка спинного мозга на уровне V—VI шейного позвонка снижает действие. Так же действует перерезка всех n. splanchnicorum и введение достаточных доз эрготамина. Прежде всего эти данные указывают на действие через центры, расположенные в области tuberis cinerei. Импульсы оттуда идут через симпатические нервы. Этот факт рельефно подчеркивает нервно-гуморальный механизм действия.

Далее надо сопоставить влияние липоитрина с действием веществ, повышающих процент жира крови. Если сюда прибавить влияние его на сахар крови, мы увидим сложную систему, регулирующую содержание сахара и жира в крови. Эти процессы так интимно связаны друг с другом, что надо на них смотреть как на звенья одного целого—регуляции сахарно-жирового обмена. Центральные импульсы надо отнести на центры, расположенные возле III желудочка. Оттуда идут импульсы к секреции тех или других частей, причем часто эти вещества в свою очередь действуют на центры и через них действуют на рабочие органы.

Однако надо отметить, что, хотя факт проникновения в гипофиз симпатических волокон установлен, до сих пор не удалось безупречно доказать их значение для секреции. При электрическом раздражении шейного симпатического нерва не удается получить усиленной секреции средней и промежуточной доли или доказать увеличение в спинномозговой жидкости веществ, возбуждающих сокращение матки. Но, с другой стороны, опыты Шамова как будто указывают на роль симпатических нервов в иннервации гипофиза. С этим согласуются и наблюдения Шурмейера над лягушками (производилось раздражение среднего мозга при перерезке спинного мозга). Под влиянием раздражения в кровь переходило вещество, расширяющее меланофоры, и оттого кожа на задних ногах темнела. Эти опыты вполне совпадают с опытами с полиурией при денервированной почке (Орбели).

Далее имеются указания на расширение пигментных клеток амфибий при затемнении глаза и на задних конечностях после перерезки мозга. Очевидно тут имеет место гуморальный механизм.

Итак, из гипофиза выделен уже целый ряд веществ, которые имеют все свойства гормонов. Приводим схему Жореса о гормонах гипофиза и месте их образования. Дальнейшие наблюдения под судьбой введенных в организм гормонов позволили вскрыть ряд очень интересных явлений.

Хогбен и Гордон показали, что эффективность экстрактов гипофиза по отношению пигментных клеток увеличивается под влиянием щелочи; по их мнению тут имеется разрушение особых веществ, тормозящих действие гормона, что и ведет к усилению эффекта. Не является ли это указанием на присутствие в организме антивеществ по отношению к гормонам? Имеются подобные указания и у других авторов: Гофман и Ансельмино видели в крови вещества, тормозящие действие тироксина. В дальнейшем Жорес добавил, что нельзя это усиление свести только на разрушение тормозящих веществ, отчасти оно зависит от присутствия про-

СХЕМА ЖОРЕСА

Гипофизарные гормоны

Гормоны	Место образования	Автор	Примечания
1. Окситоцин	Задняя доля	Dale, Kamm	Удалось изолировать
2. а) Гормон кровяного давления (вазопрессин)	» »	Schäfer, Liver, Kamm	Идентичность не выяснена
б) Кишечный гормон	» »	—	Не удалось изолировать
в) Антидиуретический гормон	» »	—	—
3. Интермедин (гормон эритрофоров)	Межуточная доля	Zondek, Krohn	Удалось изолировать
4. Гормон меланофоров	Межуточная доля и задняя доля	Hogben, Winton, Jores, Dietell	То же
5. Гормон роста	Эозинофильные клетки передней доли	Long, Evans	То же
6. Гормон, вызывающий созревание яичников	Базофильные клетки передней доли	Smith, Enger, Zondek, Aschheim	Идентичность не выяснена
7. Гормон, вызывающий лютеинизацию	—	Evans, Long	—
8. Тиреотропный гормон	Передняя доля	Smith Aron, Grew, Wiesner	Удалось изолировать
9. Липоитрин	Передняя доля и задняя доля	Raab	То же
10. Гормон, регулирующий жировой обмен	Передняя доля	Степпун, Anselmino, Hofmann	—
11. Панкреотропный гормон	» »		—
12. Паратиреотропный гормон	» »		—
13. Адренотропный гормон	» »	Smith, Anselmino, Hofmann, Collip	Получен с пигментным гормоном
14. Контринсулярный гормон	» »	Houssay, Unger, Lucke	Получен с гормоном роста
15. Лактогенный гормон (пролактин)	» »	Lyons, Riddle	—
16. Бромсодержащий гормон	» »	Zondek, Bier	—
17. Специфически-динамическое действие	» »	Kestner, Liebeschutz—Plaut, Schadow, Smith Foster	Не выделен
18. Диуретический	» »	Teel	Получен с гормоном роста

гормона, который переходит от щелочи в активное состояние и тем усиливает эффект. Все это сильно усложняет общепринятые схемы по Старлингу.

Еще более неожиданны данные Коллипа и Андерсона. Эти авторы исходили из наблюдений, что при длительном введении стимулинов, выделенных из гипофиза, эффект ясно сказывается лишь при начале курса, потом мало-помалу уменьшается. Ввиду этих фактов Коллип и Андерсон подвергли этот вопрос специальному изучению. Оказалось, что при систематическом введении крысам тиреостимулина (тиреотропного гормона) максимум повышения обмена (+28%) падает на первую неделю. При дальнейшем продолжении введения получается уже падение обмена до—29% нормы в конце третьей недели. Авторы считают, что в ответ на усиленное введение стимулина в организме образуются особые вещества—антигормоны, которые и парализуют действие стимулинов; щитовидная железа мало-помалу принимает вид покоящейся железы. Подтверждение своей мысли авторы видят в том, что в сыворотке животных, которым усиленно вводили тиреостимулины, появляются вещества, которые снимают стимулирующее действие экстрактов гипофиза на щитовидную железу у нормальных животных. В специально поставленных опытах они получали подобную антисыворотку, сразу аккумулирующую всякое действие тиреостимулина. Надо отметить, что подобный антигормон, снижая действие экстрактов гипофиза, не действует на введение тироксина, следовательно, тут имеется действие на щитовидную железу, а не на ее гормон, поэтому правильно это вещество называть антистимулином. Эти опыты дают некоторое объяснение действию давно применяемых антисывороток, получаемых при удалении щитовидной железы (антитиреоидин Мебиуса). Вследствие удаления щитовидной железы происходит увеличение гипофиза, и этим можно объяснить усиление секреции определенных стимулинов, что ведет к возникновению антистимулинов.

Опять тут перед нами совершенно новый ряд явлений. Старлинг считал для гормона особенно характерным свойством отсутствие появления в организме антител. А теперь мы их имеем (Journ. Am. Med. Ass., 104, p. 965), поэтому и с этой точки зрения надо строго разграничить понятие гормона от понятия стимулина. Только по отношению второго случая можно принять образование антител.

Дело не ограничивается только тиреостимулином. Коллип и его сотрудники видели нечто подобное и по отношению других активных веществ гипофиза. Так, Коллип мог наблюдать рост молодых крыс при введении экстракта гипофиза только в течение первых 30 дней введения. Правда, Ивенс с сотрудниками видели рост в течение 120 дней. Расхождение данных вероятно получалось от различия препаратов и доз. Однако тут имеется указание на возможность получения тормозящих веществ в крови и в этом случае.

Итак, возможность появления этих антигормонов значительно усложняет всю эндокринную проблему в целом. Значение их огромно: с помощью их можно часто направлять в желательную сторону процессы в организме. С другой стороны, расстройство в образовании их может вести к тяжелым уклонениям с характером гиперфункции того или иного органа.

ШИШКОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА (ЭПИФИЗ)

Клиника отметила совпадение опухолей эпифиза с преждевременным половым развитием (обычно у мальчиков). Эти наблюдения побудили поставить опыты с удалением железы. После неудачных попыток различных исследователей Фоа с успехом удалял эпифиз у петушков и видел преждевременное и усиленное развитие яичек и в связи с этим ускоренное развитие гребня, инстинкта пения. Эти старые опыты получили подтверждение в новых опытах Изава, а также Клементе, которому удалось видеть стимулирующее действие и на курочках, чего не получалось у Фоа. Правда, некоторые видели, наоборот, только атрофию яичек после удаления железы. Травма мозга может вести к атрофии половых желез, поэтому можно рассматривать этот результат как последствие грубого оперирования. Те же авторы (Фоа и Изава) наблюдали у крыс ускорение полового созревания при удалении эпифиза. Однако другие авторы не могли подтвердить опытов Изава.

Недавно Кальвет мог найти, что у волов эпифиз более развит, чем у быков, следовательно, удаление половых желез ведет к более сильному развитию эпифиза. Зато пересадка крысам эпифизов вызывает задержку развития яичек, так что имеется известная связь между развитием половых желез и инволюцей эпифиза, обоснованная на экспериментах. Старые опыты Бинша и Гуле говорят совсем другое о влиянии кастрации. По этим авторам удаление половых желез ведет к атрофическим изменениям эпифиза и к увеличению гипофиза.

Совсем недавно Линдберг отметил гистологические изменения в эпифизе после удаления зобной железы, то же видел Траутман. Все эти отношения позволяют признать внутрисекреторное значение эпифиза.

Изучение влияния экстрактов из эпифиза показало, что под влиянием их снижается кровяное давление. Однако падение кровяного давления можно вызвать вытяжками многих органов, в том числе и эпифиза. Извлечение из эпифиза эстрина в малых дозах вряд ли может считаться чем-либо специфическим для данного органа. Скорее это лишний раз указывает на широкое распространение этих веществ в растительном и животном мире.

НАДПОЧЕЧНИКИ

В 1569 г. Евстахий описал надпочечники как анатомически совершенно самостоятельные органы. Вскоре было установлено различие коркового и мозгового слоев. Эмбриология указала, что эти слои развиваются из различных зачатков: корковая часть развивается из мезодермы, а мозговая— из того зачатка экзодермы, из которого развивается и симпатическая нервная система.

Функции этого органа долго были неясны. Первый свет на изучение надпочечников пролил Аддисон (1849), описав своеобразную картину заболевания (пигментация, адинамия и быстрая утомляемость, расстройства желудочно-кишечного тракта и пр.). В честь автора болезнь по предложению Труссо получила название аддисоновой. Симптомы заболевания могут развиваться не все сразу. Наиболее постоянной является общая слабость с падением температуры тела. На вскрытиях Аддисон обнаружил поражение надпочечников обычно туберкулезным или раковым процессом, иногда склеротические изменения. Потом эти данные подтвердились; хотя в небольшом проценте случаев не было прямых поражений надпочечников, но тогда были найдены изменения в области ганглиев n. splanchnici plexus solaris.

Броун-Секар уже в 1856 г. опубликовал свои первые опыты с удалением надпочечников. Животные так быстро умирали, что нельзя было говорить о воспроизведении симптомов аддисоновой болезни. Опыты делались до листеровской эпохи. Часто смерть наблюдалась и после удаления одного надпочечника, так что с современной точки зрения эти первые опыты не доказательны. Однако главный вывод их—надпочечник есть безусловно необходимый для жизни орган—остается и сейчас непоколебимым.

Постепенное разрушение надпочечников не вело к картине, напоминающей аддисонову болезнь (Нотнагель). Было установлено, что удаление одного надпочечника не ведет к смерти, при этом Стиллинг указал на гиперплазию другого надпочечника. Большинство животных умирает быстро после удаления сразу двух надпочечников; при удалении в два приема продолжительность жизни несколько больше. Однако крысы и мыши обычно выживают после полного удаления надпочечников, причем на вскрытиях можно найти макроскопические узелки коркового вещества по ходу волокон солнечного сплетения. В норме эти узелки можно обнаружить лишь при очень внимательном гистологическом обследовании.

После удаления одного надпочечника не наблюдается ничего ненормального. После удаления второго надпочечника сперва не замечается уклонений от нормы, но вскоре начинает развиваться картина общей адинамии: движения вялы, мышечная слабость и быстрая утомляемость; апатия, вес тела падает, температура тела также падает, аппетит пропадает, наблюдается рвота, нередко поносы. Отмечали уменьшение диуреза. Основной обмен падает (Атаназиу и Градинеско). У плотоядных животных перед смертью падение основного обмена может достичь половины его нормальной величины. Во время наибольшего выпадения функции наблюдается сильная одышка и значительное падение кровяного давления, которое не удается повысить введением адреналина или возбуждением симпатической нервной системы (Эллиот, Госкинс).

Давно отмечено падение сахара крови при экстирпации надпочечников. Вливание глюкозы только несколько удлиняет жизнь животных без надпочечников.

Недавно вновь был переработан вопрос о роли надпочечников в углеводном обмене (Брайтон). Как важное последствие удаления надпочечников отмечается падение гликогена в печени. Перед смертью сахар крови резко падает. Эти авторы склонны явления выпадения функции надпочечников свести к расстройствам углеводного обмена. Перельман, Ромодановская и Стригонова подтверждают эти выводы.

Имеются и другие изменения крови: прежде всего сгущение крови, процент гемоглобина увеличен. Все авторы отмечают возрастание мочевины и остаточного азота в крови. Эти изменения развиваются после удаления второго надпочечника (Маршалл и Девис, Люкр, Свемер и Суливан, Бантинг и Герн).

	Плотный остаток крови (в %)	N крови (в %)	Азот мочевины (в мг%)	Остаточный азот (в мг%)
До удаления надпочечников	21,2	3,23	15,77	36,8
После удаления надпочечников	24,09	3,92	77,73	140,0

Солевые вливания, вызывая некоторый диурез, улучшают общее состояние и понижают уровень мочевины и остаточного азота. Вследствие этого продолжительность жизни от введения солевого раствора несколько удлиняется. Этим объясняется назначение соли аддисоникам для усиления диуреза.

Естественно возникает вопрос, какая часть надпочечников является существенно необходимой для жизни. Этот вопрос вызвал бесчисленное число работ, в результате которых были получены вполне убедительные данные в пользу главного значения коркового вещества. При выживании животных после удаления двух надпочечников всегда находят разрастания добавочных образований коркового вещества.

Особенно убедительными надо считать опыты Бидля, который воспользовался тем, что у некоторых рыб корковое вещество расположено отдельно от мозгового. Этим дается возможность удаления порознь каждой части железы. Оказалось, что смерть происходит при удалении коркового вещества, а не мозгового. Эти старые опыты Бидля недавно вновь подтверждены Кишем. Итак, жизненно необходимая часть надпочечников есть корковое вещество.

Картина смерти животного после удаления надпочечников характеризуется прежде всего падением кровяного давления с расширением сосудов и капилляров. Бателли и Штерн делали перекрестное кровообращение в остром опыте, причем у одной собаки удалялись оба надпочечника. В результате получалась смерть обоих животных благодаря скоплению крови в паралитических сосудах собаки без надпочечников. Петрова и Савич отмечают в острых опытах, что кровяное давление после операции сначала повышается до нормы, затем наступает фаза учащенных сердцебиений еще при нормальном кровяном давлении, потом следует фаза постепенного падения давления, причем сосуды менее реагируют на введение адреналина и бария. Сердце выдерживает дольше, так что смерть наступает при работающем сердце от паралича дыхания при минимальном давлении.

Итак, опыты с удалением сразу обоих надпочечников или отдельно коркового слоя их и медулярного вещества показали важное значение этого органа для сохранения жизни. Главную роль играет недостаток коркового слоя, без которого неизбежно развивается картина общей адинамии и смерть.

Вульпиан (1856) показал характерное окрашивание медулярного слоя надпочечников от хлорного железа, причем в крови вен надпочечника можно было видеть ту же реакцию, следовательно, дающие окраску вещества переходят в вены. Способность мозгового слоя давать цветовые реакции затем многократно подтверждалась.

Нужно отметить реакцию с хромовыми солями (Генле). Она дала возможность обследовать анатомически распространение добавочных ганглиев (параганглиев) симпатической системы.

Стиллинг отметил в брюшном отделе симпатической нервной системы небольшие образования из клеток, дающих те же реакции с хромом. Таким образом, надо признать существование хромафиновых образований (Кан), разбросанных по ходу симпатических нервов и дающих те же реакции, как и мозговой слой надпочечников и адреналин.

Планомерная разработка вопроса о действующих веществах надпочечников началась с опытов Оливера и Шефера (1894) и независимо от них наблюдениями Цыбульского и Симановича (1895). Этими авторами было доказано сильное прессорное действие вытяжек из надпочечников. Разрушение мозга мало влияло на результат: действие было периферическое, оттого протекание жидкости через изолированные органы резко снижалось при прибавлении этих вытяжек. Эффективность вытяжек находилась в связи с силой красящих реакций.

Все это очень облегчало химикам задачу выделения действующего вещества. Уже в 1901 г. Такамине и затем Ольдрич получили действующее вещество в кристаллическом виде: так был впервые получен гормон адреналин. Синтезированный адреналин не вращает плоскости поляризации, как естественный (левовращающий). Имеется адреналин право- и левовращающий. Особенно активным оказался левовращающий адреналин (раз в 10—15 больше) (Кешни). При окислении раствора адреналина получается черно-бурая окраска.

Определение количества адреналина можно делать при помощи цветовых реакций и при помощи биологических проб. Этими способами определяли количество адреналина в надпочечниках. Оказалось, что у человека в надпочечниках 7,3—9 мг адреналина; у лошади 28—32 мг; у свиньи 8,4—9,4 мг, у собак 1,4—2,6 мг.

Действие токсических доз при введении в кровь сказывается прежде всего на дыхании. Животное ложится на бок вследствие паралича задних конечностей. Смерть наступает от остановки дыхания при отеке легких.

При действии на изолированное сердце у теплокровных и холоднокровных получается учащение ритма и увеличение систол. Тсунео Матсумари изучал действие адреналина на работу сердец куриных зародышей. Оказалось, что в самых ранних стадиях развития адреналин уже сказывается на работе сердца. Так, после 30-часовой инкубации ритм со 104 ударов в минуту дошел до 152 ударов через 30 минут действия адреналина. Таким образом влияние адреналина наблюдается раньше прорастания нервов. Эффект получается подобный тому, который бывает на сердце взрослого, при раздражении симпатических нервов.

При введении адреналина в кровь получается подъем кровяного давления в зависимости от величины дозы. Подъем в начальной стадии сопровождается урежением пульса, перерезка nn. vagorum или атропинизация их снимает это урежение, следовательно, оно зависит от центров блуждающего нерва. Имеются указания, что тут замешаны депрессорные механизмы—sinus caroticus, bulbus aortae (Гейманс). Не исключена возможность действия адреналина на центры. Одна и та же доза адреналина может вызвать разный эффект в зависимости от состояния центров.

Действие адреналина резко сказывается на сосудах изолированных органов (ухо, палец, селезенка, почки, кишечник). Броди и Диксон не видели сужения сосудов легких от адреналина. Однако при больших концентрациях можно получить их сужение (Плюмье). Отсюда явилось предположение, что адреналин действует там, где имеются симпатические нервы, что в сосудах легких нет симпатических сосудосуживающих нервов, а поэтому здесь адреналин не оказывает никакого действия. Однако сосуды плаценты реагируют на адреналин. Обычно разведение 1 на 10 млн. уже не дает реакции, разведение 1 на 1 млн. дает сужение в среднем до 39%, 1 на 5 млн.—в среднем до 11%. На органах с симпатической иннервацией Закусов получал сужение—до 85—93% на сосудах почек от 1 на 1 млн., а Свечников на ухе—до 99%. Эти опыты указывают на различие сосудов с иннервацией (ухо, почки) и на сосуды плаценты без нервов. Тем не менее надо отметить действие на сосуды помимо симпатической иннервации, хотя и более слабое.

Сосуды сердца от небольших доз адреналина расширяются на остановленном сердце; большие дозы могут сужать сосуды. При повышении работы от адреналина, понятно, наблюдается усиление протока крови через сердце. Вообще надо отметить особенное отношение мышечных сосудов к адреналину: тут сужение происходит лишь от больших доз. Госкин, Гунниг и Бири видели сужение сосудов конечности при повышении давления на определенные дозы адреналина. После того как конечность была лишена кожи, та же доза адреналина вызывала уже увеличение объема конечности: дело в том, что кожные сосуды очень резко сужаются от адреналина, а это сужение скрывает влияние расширения мышечных сосудов на общий объем конечности.

Опыт Шефера и Оливера (1895) указывает на усиление работы сердца и на поднятие кровяного давления у собаки с перерезанным и n. vagi. Левандовский отметил расширение зрачка и сокращение мигательной перепонки и первый сопоставил эффекты от адреналина с действием раздражения симпатических нервов. Борутто видел угнетение перистальтики от адреналина аналогично действию раздражения симпатических нервов. Это угнетение можно легко демонстрировать на изолированной кишке по Магнусу. Однако очень малые концентрации адреналина вызывают сокращения в неработающей кишке или усиливают их. Некоторые авторы предлагали это усиление использовать как своего рода удобный тест для определения адреналина в крови.

Адреналин, как и раздражение симпатических нервов, вызывает секрецию слюны, желудочного сока; у лошадей можно вызвать потение, у кошек потения не удается получить при внутривенном введении адреналина.

Оливер и Шефер говорят об изменении кривой мышечного сокращения под влиянием адреналина. Некоторые авторы видели усиление сокращений мышц при введении адреналина (Грубе). Ввиду отрицательного решения этой проблемы другими авторами Бестужев и Сперанская-Степанова вновь взялись за эти опыты, причем на одной ноге записывались кривые мышечных сокращений, а на другой—объем конечности. Адреналин вызывал значительное уменьшение объема конечности (сужение сосудов) и тем не менее вызывал значительное повышение сокращений. Словом, был получен тот же эффект, какой обычно наблюдал Л. А. Орбели от раздражения симпатических нервов на мышечной кривой. Панела давно отмечал некоторое улучшение работы у кураризованной мышцы от адреналина.

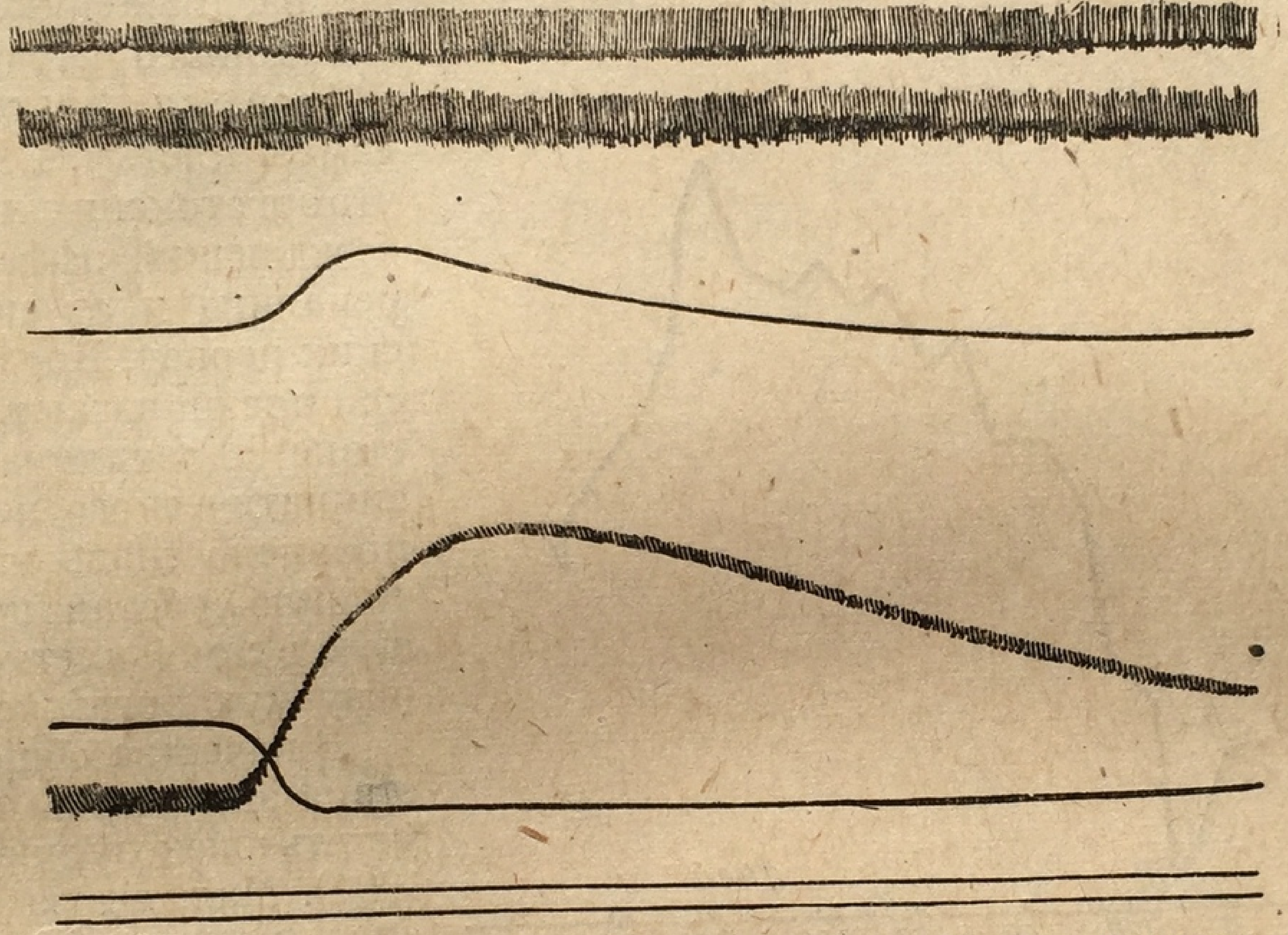


Рис. 141. Работа (сверху вниз) предсердий, желудочков, объем конечности, селезенки, кровяное давление, нулевая линия, введение экстракта из надпочечников.

Теперь перейдем к вопросу о действии адреналина на центральную нервную систему. Уже Оливер и Шефер указали на остановку и затем на усиление дыхания. Школа Гейманса выдвигает вопрос о действии адреналина через sinus caroticus. Однако помимо рефлекторной связи вполне возможно непосредственное действие на центры. Робертс видел изменение дыхания при введении адреналина, когда повышения давления не было.

С другой стороны, Говоров и Сперанская-Степанова видели припадки судорог от введения адреналина при многократном введении кардиозола. Повидимому, здесь имеет место усиление возбудимости мозга под влиянием адреналина. А с этим хорошо согласуются данные Ками, Крестовникова, Быкова относительно влияния симпатических нервов на усиление дыхательных движений. С этой точки зрения усиление дыхания от адреналина согласуется с данными Губера и Шмидта об улучшении под влиянием адреналина дыхания, угнетенного морфием. Стимуляция центральной нервной системы адреналином находится в согласии с данными Тонких о влиянии симпатических нервов на центральную нервную систему. Имеется и аналогия по действию адреналина на ацетилхолин и раздражения симпатического нерва на эффект от блуждающего нерва. Кольм и Пик видели от слабых растворов ацетилхолина только ослабление сердца (изолированного), прибавка адреналина вела к остановке его. По опытам Сперанской-Степановой (1928) раздражение симпатических нервов может не только ослаблять эффект от раздражения блуждающего нерва, но и усиливать его.

Итак, адреналин действует, в общем, подобно раздражению симпатических нервов. Но адреналин действует и после полного перерождения нервов, следовательно, на самую клетку. Ввиду того, что эрготоксин снимает возбуждающий эффект от адреналина и от симпатических нервов, Броди и Диксон предполагают, что действие адреналина, как и симпатического нерва, направлено лишь на рецептивную субстанцию, лежащую в самой клетке и парализуемую эрготоксином.

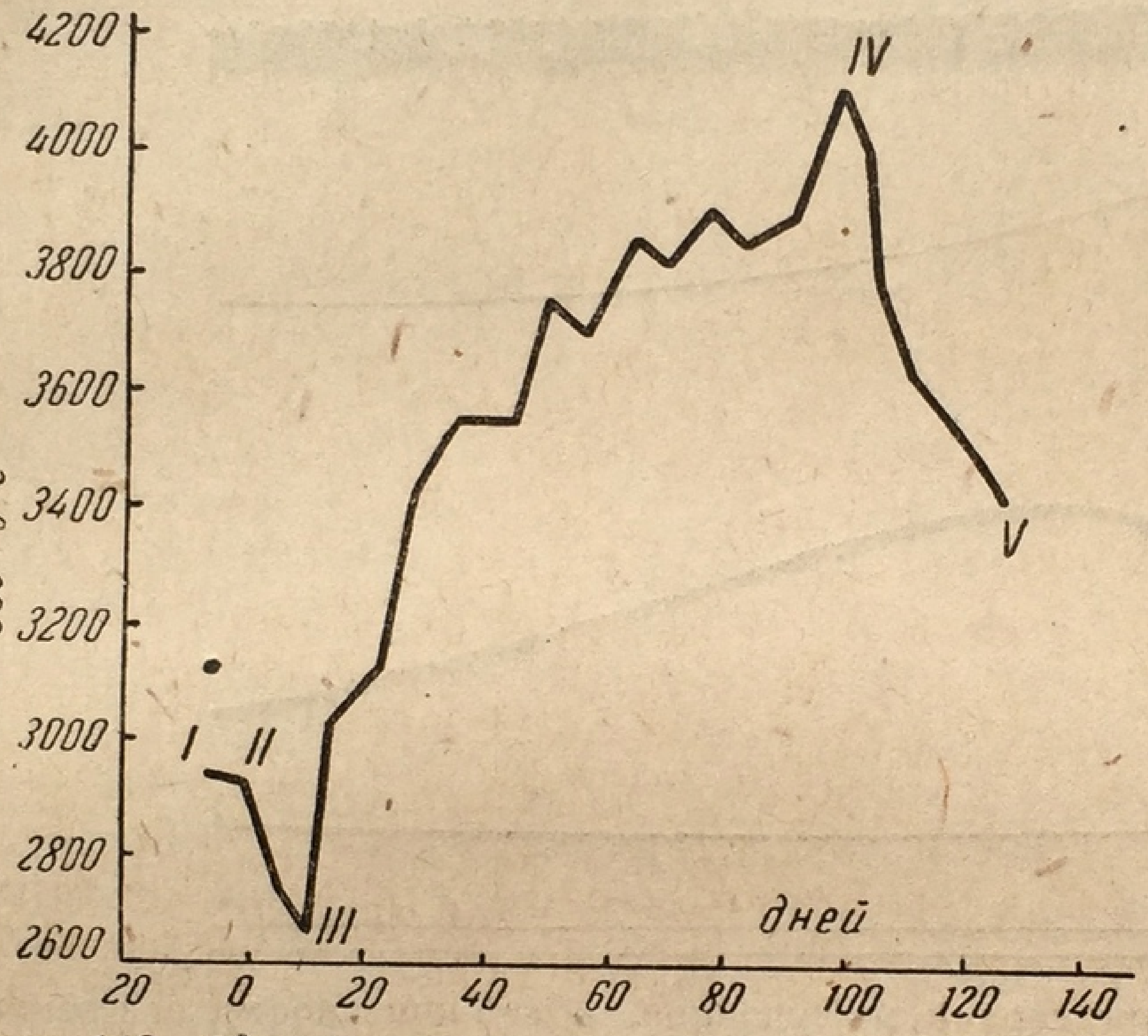


Рис. 142. Кривая показывает падение веса после удаления второго надпочечника—I; при II—симптомы недостаточности; при III до IV—введение экстрактов, при V—смерть.

В качестве общего действия адреналина надо отметить глюкозурию (Блюм, 1901). Малая доза адреналина, не вызывающая появления сахара в моче, вызывает подъем сахара крови. При больших дозах подъем сахара крови достигает таких величин, что сахар переходит в мочу. Гликоген печени исчезает (Дуайен). Наоборот, после сильного голодания или других мер, ведущих к исчезанию гликогена в печени (Поллак), Кори видел увеличение гликогена после адреналина у крыс до 28—52 мг% вместо 7 мг% у контрольных; обогащение печени происходит за счет обеднения мышц, причем в крови нарастает молочная кислота. Другие авторы, отмечая обеднение печени гликогеном, находили мало измененное его количество в мышцах. Очевидно тут дело идет о разных фазах в зависимости от дозы, состояния животного, времени наблюдения и т. д.

В связи с резкими изменениями углеводного обмена от адреналина находится изменение газового обмена. У кролика 1 мг адреналина повышает газовый обмен до 50%; у крыс повышение доходит до 100%. Повышение обмена настолько велико, что ежи в зимней спячке просыпаются. Чрезвычайно большие дозы адреналина обмен угнетают (Свечников).

Влияние адреналина на обмен надо сопоставить с опытами Орбели и Тонких: тепловой укол после удаления симпатической иннервации уже не вызывает повышения температуры тела и не повышает обмена. Опять адреналин и симпатические нервы стоят рядом в отношении обмена.

Иннервация мозгового слоя довольно хорошо изучена и служит примером при изучении других эндокринных органов. Прежде всего Бидль уже давно доказал присутствие в n. splanchnici сосудорасширяющих волокон, затем целый ряд авторов указывал на n. splanchnici как на секреторные, так как кровь при биологических пробах содержала больше адреналина при раздражении нервов (Дрейер, Чебоксаров, Стюарт, Рогов и др.). Для решения этого вопроса были применяемы многократно опыты с перекрестным кровообращением (Савич и Тонких, Турнанд и Шаброль). Особенно любопытны опыты последних авторов: они соединяли отводящую вену из надпочечников с v. jugularis другой собаки, у которой измеряли кровяное давление; раздражение n. splanchnici первой собаки вызывает усиление поступления адреналина в кровь другой собаки и этим повышает давление. Этот способ дал в руках многих исследователей хорошие результаты. Были получены этим же способом данные об увеличении секреции при болевых раздражениях, при разного рода ядах (морфий, никотин, стрихнин и др.).

Для определения адреналина в крови в хронических опытах были предложены разные тесты: 1) денервированный глаз кошки (без верхнего шейного симпатического узла) очень чувствителен к адреналину, 2) денервированное сердце (Кеннон).

Пользуясь реакцией расширения зрачка, Рабинкова и Савич видели увеличение адреналина в крови при охлаждении кошки. Усиленная мышечная работа, состояние общего возбуждения сопровождаются усилением выработки адреналина (Кеннон). Удаление одного надпочечника, денервация другого или выжигание медулярного слоя не сказываются на кровяном давлении в обычных условиях. Петрова и Савич исследовали этот вопрос, пользуясь способом академика И. П. Павлова для определения кровяного давления: сперва приучение к станку, затем разрез и препаровка артерии, через некоторое время определение давления, если собака совсем успокоилась после операции. Оказалось, что денервация надпочечника совсем не отражается на высоте кровяного давления, следовательно адреналин не есть существенный фактор в поддержании давления при обычных условиях. Однако подобную собаку нельзя считать нормальной: она менее работоспособна, хуже регулирует собственную температуру при резких колебаниях внешней температуры. При повышенных запросах обнаруживается дефективность.

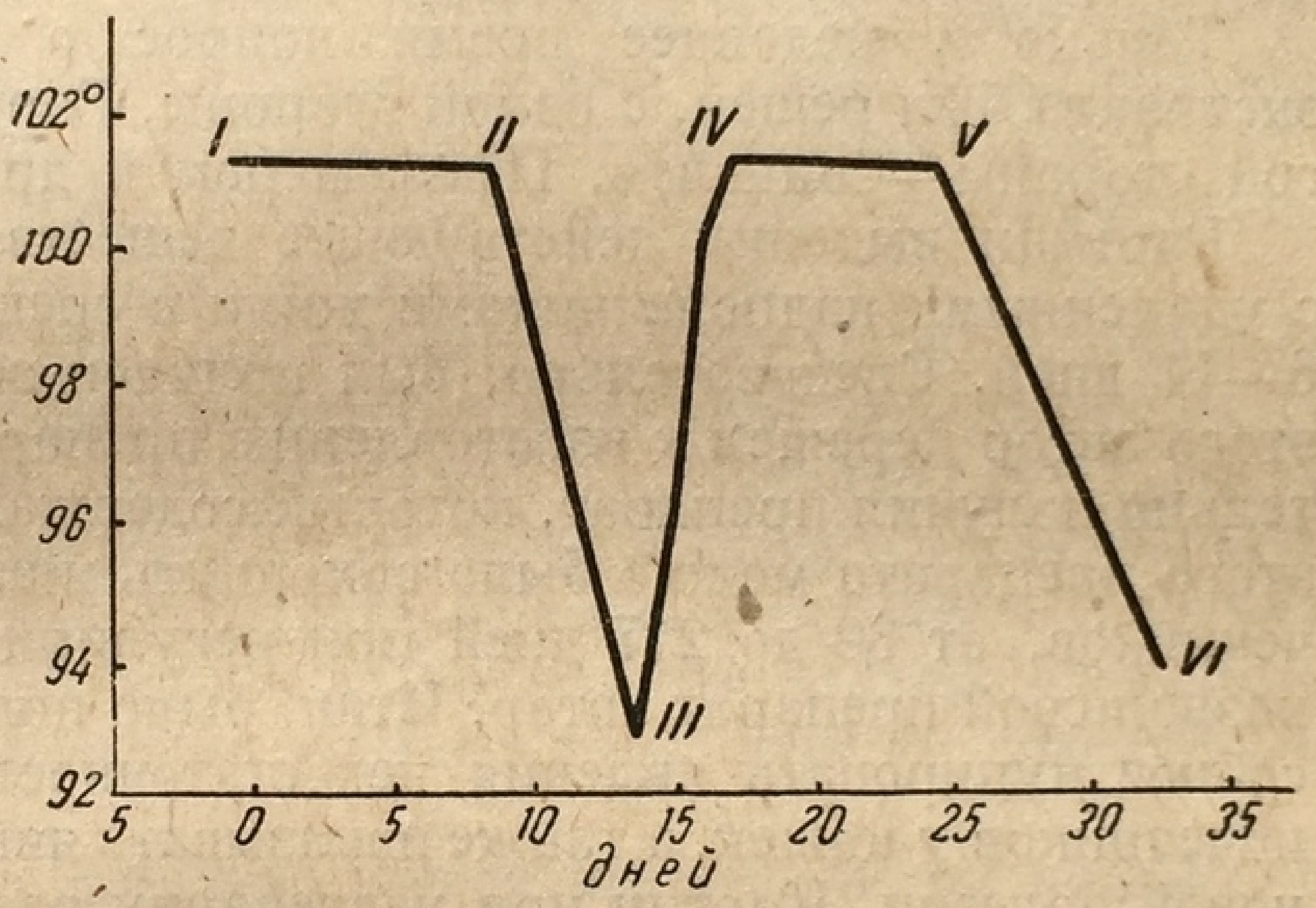


Рис. 143. Кривая указывает на колебания температуры тела (Фаренгейт): I—при удалении, при II—развитие симптомов недостаточности, III—при лечении, при IV—нормальное состояние при лечении, при V—прекращение введения, VI—смерть.

Влияние адреналина в качестве стимулирующего фактора выявляется в опытах Сперанской-Степановой на лягушках по времени ответной реакции по Тюрку. В случаях пониженной возбудимости адреналин мог поднять ее, с другой стороны—он же может угнетать при повышенной возбудимости.

Итак, секреция адреналина есть резерв организма на случай экстренных запросов (Кеннон).

Теперь перейдем к корковому слою. Прежде всего надо указать на богатство его липоидами. В нем давно найдены производные холина. Совершенно неожиданно в корковом слое надпочечника обнаружен был витамин С. В 1928 г. Чейнт-Гиорги из коры надпочечника изолировал кристаллическое вещество, названное аскарбиновой кислотой ($C_6H_8O_6$). Это вещество оказалось в состоянии излечивать цынгу. Затем Рейхштейн, Грусер, Герберт, Гирст, Периваль Смит и др. синтезировали аскарбиновую кислоту в оптически недеятельной форме. Левовращающий компонент вполне соответствует витамину С. Оппель давно уже выдвигал функциональную недостаточность надпочечников как главный фактор патогенеза цынги.

Неизбежная смерть животных, лишенных надпочечников, заставляла искать действующего экстракта. Надо было получать вытяжки из двух разных тканей, и это затрудняло их изготовление. Некоторые авторы видели от полученных ими экстрактов небольшое удлинение жизни (Стюарт, Рогов). Повидимому они получали лишь слабо действующие экстракты. Куль, изучая кривую мышечного утомления у свинок без надпочечника, видел быстрое прекращение мышечных сокращений; введением экстракта можно было вновь вызвать сокращения и надолго, что отличало этот эффект от действия адреналина.

Только в недавнее время вопрос о приготовлении действующего экстракта был решен, с одной стороны, Гартманом с сотрудниками, с другой стороны—Свинглем, Пфиффнером и др.

Гартман выделил действующее вещество, благодаря которому кошки с удаленными надпочечниками жили в среднем 26,4 дня вместо обычных 6—11 дней. Следовательно, был получен эффект, но слабый. Вследствие этого автор перешел к изготовлению препарата другим методом и действительно получил препарат, который содержал активное начало. С помощью этого препарата можно было сохранить жизнь кошкам, лишенным надпочечников, от 80 до 217 дней при регулярном введении кортина, как назвал свой препарат автор. Итак, было получено активное вещество, способное купировать явления недостаточности после удаления обоих надпочечников у кошек, а также показывать явно лечебный эффект при аддисоновой болезни. Кортин при нагревании разрушается, per os действия не обнаруживает. Падение веса после удаления надпочечников сменяется нарастанием его, аппетит возвращается к норме, температура тела повышается, теплорегуляция улучшается. Количество мочевины в крови падает, резистентность против ядов возрастает.

Гартман считает кортин стимулятором всех функций всех органов—vital hormon (жизненный гормон). В связи с этим характерный симптом недостаточности надпочечников—быстрая мышечная утомляемость—сменяется улучшением: у аддисоников производительность работы увеличивается до 490%.

Еще более активный кортин получили Пфиффнер и Свингль. Полученный этими авторами препарат может сохранять кошку, лишенную надпочечников, произвольно долгое время. Прекращение лечения через 5—7 дней вызывает явления недостаточности. Характерное падение температуры тела при даче препарата прекращается, вес тела снова возрастает (см. кривые).

Наряду с этим снижается в крови количество мочевины; остаточный азот возвращается к норме. Брайтон отмечает после введения кортина увеличение гликогена в печени и мышцах, повышение сахара крови. Громадная роль надпочечников в углеводном обмене таким образом очевидна.

Авторы, работающие с холестерином крови, отмечают резкое нарастание его в крови после удаления надпочечников, наоборот—применение надпочечниковых экстрактов вызывает заметное снижение его. Рейс считает, что надпочечники регулируют холестериновый обмен.

Получение активных препаратов открывает широкие горизонты при лечении разных заболеваний, где налицо резкая адинамия. Надо помнить, что без надпочечников животное очень чувствительно к разным ядам, как гистамин, морфий, бактерийные токсины. Введением активного вещества можно повысить сопротивляемость организма. Надо также упомянуть о работе Медведевой (из лаборатории академика Богомольца), которая выделила из коры надпочечников препарат, понижающий сахар крови (кортикалин).

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

В 1889 г. Минковский и Мерик и независимо от них Доминичи вызвали у животных диабет удалением поджелудочной железы.

После удаления поджелудочной железы наблюдается появление сахара в моче как следствие нарастания его в крови: гипергликемия является характерным явлением в развитии диабета. Дача пищи увеличивает количество сахара в моче, но и полное голодание не прекращает его отдачу с мочой. При тяжелой форме диабета у собак наблюдается довольно постоянно отношение выделенной декстрозы к азоту мочи = 2,8. (Минковский). Прибавка к пище углеводов сильно повышает отдачу сахара, и коэфициент увеличивается. Дача тощего мяса не изменяет коэфициента, меняя лишь абсолютные цифры сахара и азота. У здорового человека этот коэфициент составляет около 3,65 при флоридзине (Люск).

Наряду с изменениями углеводного обмена наблюдается резкое снижение гликогена печени. В мышцах изменения выражены значительно слабее. Дыхательный коэфициент заметно падает, приближаясь к 0,7—0,65.

Из всех веществ, которые могут уменьшать диабетический коэфициент и, значит, усваиваться диабетическим организмом, надо отметить левулезу (Минковский); она также может вести к увеличению запасов гликогена в печени и мышцах и в то же время уменьшать количество ацетоновых тел в крови и моче.

Экспериментальный диабет вызывал всегда интерес, и ему посвящено большое количество работ. Доминичи главное значение в возникновении диабета придавал изменению процессов всасывания после удаления поджелудочной железы. Всасывание, особенно жиров, резко падает, но это падение только отчасти зависит от недостатка панкреатического сока. При пересадке части поджелудочной железы под кожу, хотя поджелудочный сок в кишечнике отсутствует, всасывание происходит значительно лучше.

Одни авторы считали диабет следствием нарушения внутренней секреции поджелудочной железы, другие видели причину в травматизации нервов. Последней точки зрения, между прочим, придерживался такой физиолог, как Пфлюгер. Для решения этого вопроса был проделан ряд контрольных опытов. Сперва из хвоста поджелудочной железы пересаживали под кожу достаточно большой кусочек и удаляли остальную часть железы. Через некоторое время легко и без большой травмы удаляли пересаженный кусок. После этого удаления сразу же развивалась тяжелая форма диабета (Гедон). Следовательно, нервные отношения играют второстепенную роль, и развитие диабета надо считать следствием недостаточной внутрисекреторной функции поджелудочной железы.

Опыты с перекрестным кровообращением (Гедон) между диабетическим и нормальным животным приводили к быстрому исчезновению сахара в моче у первого. Очевидно, в артериальной крови нормального животного было вещество, которое смогло вернуть углеводный обмен у диабетического к норме. Точно такой же результат получен был с парабиозом.

Из дальнейших уклонений обмена при удалении поджелудочной железы надо отметить нарастание ацетоновых тел в крови и моче и наряду с этим увеличение содержания жира в печени. Coma diabeticum зависит от отравления организма этими веществами, что вызывает состояние ацидоза и как его следствие—сильное увеличение NH_3 в моче. Дело в том, что обычно эти вещества сгорают в организме при утилизации сахара. Нормальный человек во время голодания уже при достаточной нагрузке маслом начинает мало-помалу отравляться ацетоновыми веществами. Это отравление можно устранить дачей больным сахара. Итак, появление ацетоновых тел является симптомом понижения утилизации углеводов. С этими данными надо сопоставить низкий дыхательный коэфициент, характерный для диабета при сгорании жиров.

При неполном удалении поджелудочной железы могут развиться разные степени диабета. Если оставшиеся кусочки атрофируются, то вместо легкой формы диабета развивается тяжелая. Отметим любопытные случаи превращения легкой формы диабета в тяжелую после усиленной сахарной нагрузки (Баранов). У собак была удалена часть поджелудочной железы; при обычной диете (крахмалистая) сахара в моче не было. Однако сахарная кривая дала уже ясное указание на преддиабетическое состояние.

Время исследования	Количество сахара	
	у нормальной собаки	у оперированной собаки
До нагрузки сахара	0,110	0,127
Через $^1/_2$ часа	0,143	0,177
» 1 час	0,132	0,209
» $1^1/_2$ часа	0,119	0,209
» 2 часа	0,108	0,184

После дачи сахара развилась длительная гликозурия. Итак, сахарная нагрузка вывела организм из нестойкого равновесия и обнаружила недостаточность поджелудочной железы: наступило резкое ухудшение, и после сахарных нагрузок преддиабетическое состояние перешло в тяжелый диабет. Отсюда ясно вредное влияние дачи сахара на течение диабета. Получается перенапряжение уже больного аппарата поджелудочной железы, в результате чего отмечается сильное ухудшение его состояния и усиление диабета.

Лагес (1893) местом выработки гормона, регулирующего углеводный обмен, считал островки Лангерганса. По его мнению островки могут переходить в секреторный эпителий и обратно, т. е. являются разными фазами развития одних и тех же элементов. Другие авторы, не соглашаясь с последним, также считают островки местом образования гормона. Интересные наблюдения произвели Рени и Диамар над рыбами. У них островки расположены совершенно отдельно от секреторной части поджелудочной железы и могут быть удалены раздельно. Впоследствии Мак Леод из части, состоящей из клеток лангергансовых островков, получил гормон. Этим надо признать вполне доказанной их роль как элементов внутренней секреции.

Перевязка протоков поджелудочной железы ведет в конце концов к резкой атрофии секреторного эпителия при сохранении островков, и диабета при этом не наблюдается (Соболев). Пересадка части поджелудочной железы под кожу сохраняет клетки островков и предохраняет от развития диабета: он развивается только после удаления трансплантата. Введение глюкозы ведет к разрастанию клеток лангергансовых островков (Соболев, Лепин, Диамар и др.). Отметим, что у плодов наряду с хорошо развитыми клетками островков плохо развит эпителий секреторной части (Соболев).

Эти данные интересны тем, что они послужили путем, который привел к открытию Бантингом и Бестом инсулина.

Бантинг и Бест основывались на том, что гормон поджелудочной железы разрушается трипсином. Ввиду этого они начали свои исследования с изготовления экстракта из железы, у которой предварительно перевязали протоки. Было известно, что в секреторном эпителии такой железы происходят атрофические процессы, а островки Лангерганса сохраняются хорошо. При введении вытяжек из атрофированной железы в вену сахар в крови и моче уменьшался, и жизнь диабетических животных удлинялась. Кипячение разрушало активные начала этих вытяжек. Введение посредством клизмы оставалось без эффекта. Поджелудочный сок быстро уничтожал действие вытяжек. Далее этим авторам удалось приготовить на рингеровском растворе вытяжку из поджелудочной железы зародышей телят, не имеющих еще клеток внешней секреции.

В 1927 г. Абель со своими сотрудниками получил инсулин в кристаллическом виде. При введении инсулина под кожу голодающему кролику сахар крови заметно понижается, причем резкое снижение начинается минут через 30—45 после введения и доходит до максимальной величины через $1^1/_2$—2 часа (у человека позднее). Сильное падение сахара крови сопровождается судорожными припадками (гипогликемические судороги). При введении в кровь падение сахара ускоряется и уже через 18 минут может дойти до своего максимума. Введение сахара быстро купирует гипогликемические состояния.

Дыхательный коэфициент повышается. В опытах Крога и Бранда-Рербера максимум доходил до 0,97; продукция тепла менялась мало, сжигание сахара значительно увеличивалось. Благодаря этому делается понятным уменьшение ацетоновых тел в крови и моче диабетиков, а также жира в печени, отмеченное уже Бантингом.

Влияние инсулина на образование гликогена в печени наблюдается только у диабетических животных при действии малых доз инсулина. Большие дазы инсулина, вызывающие гипогликемические состояния, ведут к уменьшению гликогена у голодавших животных. У накормленных смерть может наступить еще при относительно большом запасе гликогена в печени. Мышечный гликоген при гипогликемических состояниях всегда исчезает. Для суждения о силе препаратов инсулина применяются пробы над кроликами, причем единицей действия считается действие 0,125 мг международного стандарта этого препарата.

О регуляции поступления инсулина надо отметить работы Пунца и Лабара, которые перенесли принцип метода Турнанда и Шаброля с надпочечника на поджелудочную железу. Панкреатическая вена одной собаки (*А*) соединяется с v. jugularis другой (*Б*). При воздействии на собаку *А*, например, при введении ей глюкозы, наступает усиленная секреция инсулина, который переходит в кровь собаки *Б* и снижает у ней сахар крови. Сахар крови является возбудителем поступления инсулина (1927). Точно так же адреналин, введенный собаке *А*, вызывает значительное снижение сахара крови у *Б*. Тут может играть роль адреналиновая гипергликемия. Однако повышение сахара крови у собаки *А* не очень велико, а падение сахара у собаки *Б* значительно; такое падение можно вызвать только очень большими дозами сахара. Все это говорит, по мнению автора, за то, что адреналин сам способствует секреции инсулина (1927).

К тем же выводам пришли они при введении собаке *А* тироксина, которое сказывается на падении сахара у собаки *Б*; при удалении надпочечника у собаки *А* эффекта не получилось. Отсюда авторы делают вывод о влиянии надпочечников на стимуляцию секреции инсулина.

Наряду с этим имеются указания на роль n. vagi в секреции инсулина. Карроль наблюдал при раздражении n. vagi уменьшение сахара крови, Эйгер—нарастание гликогена печени. Лабар, работая по своему методу, наблюдал при раздражении n. vagi у собаки *А* падение сахара крови у собаки *Б*. Итак, все это говорит за участие нервов в регуляции поступления инсулина в кровь. Выше указывалось, что гликемия сама по себе может вызвать усиленное поступление инсулина, но здесь играет роль не сахар, а гипертония, вызванная сахаром (Гейгер).

Щитовидная железа имеет также отношение к углеводному обмену. Краузе и Крамер наблюдали исчезновение гликогена печени после дачи препаратов щитовидной железы и при богатой углеводами диете. Лоран обратил внимание на связь щитовидной и поджелудочной желез; иногда удаление щитовидной железы вело к прекращению выделения сахара мочой. Бурн и Маркс указывают, что от препаратов щитовидных желез кролик делается менее чувствительным к инсулину. При длительной даче в связи с исчезновением гликогена из печени получается обратная картина. В это время сахар дает лишь небольшой подъем сахара крови, за которым следует резкое падение его.

Инсулин является более токсичным для животных без щитовидных желез (Бодански, Дюшено). При удалении части поджелудочной железы у собак еще не проявляется гликозурии. Дача щитовидной железы вызывала у них сперва преходящую гликозурию, а потом стойкий диабет, который можно было устранить удалением щитовидных желез (Баранов).

Все эти отношения, может быть, являются следствием взаимной зависимости поджелудочной и щитовидной желез от гипофиза. Ансельмино и Гофман получали при введении экстрактов гипофиза снижение сахара крови, но только при наличии поджелудочной железы в организме. Другая серия опытов показала влияние вытяжек гипофиза на инсулярный аппарат гистологически. Итак, островки Лангерганса находятся под контролем гипофиза, который регулирует углеводный обмен и тем самым осуществляет влияние на поджелудочную железу, надпочечники и щитовидную железу. Гусей даже признает существование «гипофизарного диабета» (см. «Гипофиз»).

ПОЛОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Половые различия зависят от внутренней секреции яичек, с одной стороны, и яичников—с другой. С ними интимно связаны вспомогательные органы размножения (penis, vas deferens, простата, семенные пузырьки, влагалище, матка, трубы). Помимо этого имеются и другие характерные черты пола—вторичные половые признаки (рост и сложение, волосатость на лице и теле, гортань и голос, характерное отложение жира, разное строение костяка, особенно таза).

Влияние половых желез на целый ряд признаков, как физических, так и психических, известно давно благодаря производимой кастрации у самцов. Особенно резкое уклонение наблюдалось при ранней кастрации: рост был выше нормы, конечности длинные; волосатость женского типа; на голове более сильное развитие волос и как правило отсутствие плешивости; голос высокий, гортань не достигала обычного развития. Ради сохранения высокого дисканта еще до XIX века производилась кастрация мальчиков, из которых набирались певчие для папской капеллы. Помимо сохранения высокого дисканта наблюдается ожирелость, некоторая апатичность, penis не развивается. Кастрация после наступления половой зрелости уже не дает таких резких уклонений в психическом и физическом облике кастрированного субъекта. Возможен даже coitus, хотя libido сильно понижено.

Значение яичка как эндокринного органа было установлено на петухах Бертольдом еще в 1849 г. Но на эти опыты почему-то не было обращено должного внимания, и потому они не дали толчка к развитию учения о внутренней секреции.

Изучению роли яичников способствовали гинекологические наблюдения над связью женских половых циклов с изменениями в яичниках. Оперативное их удаление или выключение функции вследствие наличия патологических процессов вело к атрофии матки, грудных желез и прекращению менструаций. Это дало импульс к пересадкам яичников в случае их удаления и побудило поставить ряд специальных опытов над животными. Кнауэр (1895) первый применил пересадку яичников и тем самым устранил атрофию матки после кастрации. Однако трансплантат обычно рассасывается, и мало-помалу его влияние исчезает.

Этими опытами был выдвинут также метод пересадок для решения вопросов пола. Нусбаум изучал влияние пересадок яичек на кастрированных лягушках (Rana fusca). В период спаривания у самцов развиваются особые мозолистые разращения на пальцах, происходит гипертрофия сгибателей передних конечностей, семенные пузырьки увеличиваются. Полная кастрация исключает подобные изменения. Удаление одного яичка ничего не меняет.

Если же ввести под кожу полным кастратам кусочки яичка, животные ведут себя как нормальные. Однако приживания этих кусочков не происходит: наступают постепенное рассасывание кусочка и всасывание действующих его начал. Следовательно, мы по существу имеем здесь дело со своеобразным введением экстрактов яичка и должны признать присутствие в яичках веществ, влияющих на развитие половых признаков. Эти опыты успешно повторяли Гармс и Штейнах. Последнему удалось сделать любопытное наблюдение, что трансплантаты мозгов и яичников могут стимулировать рефлекс обхватывания у кастратов. Трансплантат мозгов импотентных самцов не дает подобного эффекта.

У теплокровных животных долго не удавалось успешное приживление трансплантата. Способ подобных пересадок был предложен Штейнахом, впоследствии успешно применялся другими авторами. При пересадках у ранних кастратов получались с виду нормальные животные: penis, семенные пузырьки развивались нормально. Точно так же при пересадках яичников получалось нормальное развитие матки, грудных желез.

Любопытно, что параллельно развитию половых признаков происходит развитие соответствующего инстинкта. Это побудило пересаживать самцу яичники и обратно. Но действие пересаженной железы может проявиться только при отсутствии своей нормально функционирующей половой железы. На этом основывались знаменитые опыты Штейнаха с изменением пола. Сперва кастрируют свинку, а затем пересаживают бывшему самцу яичники или бывшей самке яички. В результате бывшая самка приобретает характерные признаки самца (маскулинизация) и обратно—у бывшего самца появляются признаки самки (феминизация). У бывших самцов часто наблюдается отделение молока, так что они даже кормят детенышей. Соответственными пересадками яичка и яичников можно видоизменять и половой инстинкт у самцов и самок. Все эти эксперименты показывают зависимость развития половых признаков от половых желез (мужских и женских).

Еще более яркие результаты получаются при пересадках на птицах с резким половым диморфизмом (Пезар, Гудаль, М. Завадовский). Оказалось, что петух и курица после кастрации превращаются в очень сходное существо: у петуха пропадает гребень, посадка, пение, инстинкт; у курицы оперение становится похожим на петушиное, но посадка другая. Асексуальный тип одинаков. При пересадке бывшей курице яичка уже начинает расти гребень, приобретается характерная поза, пение, драчливость, т. е. определенно проявляется маскулинизация. С другой стороны, у бывшего петушка после пересадки яичника меняется оперение, т. е. проявляется явная феминизация. При совместном действии яичка и яичника оперение получалось куриное, а гребень разрастался, как у самца. В дальнейшем выяснилось, что здесь дело обстоит несколько сложнее. Так, Морган при кастрации петуха породы Sebright наблюдал проявление яркого оперения. Далее оказалось, что яичко петуха этой породы при пересадке кастрированному петуху другой породы вызывает рост гребня, но куриное оперение (Пезар, Занд, Каридруа). Причины этих явлений изучены еще недостаточно.

Наиболее удачными следует считать опыты с пересадками Воронова. Он выработал методику пересадок тонких срезов на слегка травматизированную поверхность эндотелия tunica propria. Это вызывало быстрое приживление и хорошее развитие сосудистой сети, прежде чем наступало рассасывание. После пересадки у старых животных вместе с улучшением аппетита появлялась агрессивность, вновь обнаруживался половой инстинкт; удаление пересаженного яичка вызывало прежнюю дряблость; новая пересадка опять давала стимулирующий эффект. Таким образом действие трансплантата сказывалось не только на проявлении сексуальной жизни, но и на общем поведении животного. Словом, проявлялось то состояние, которое Штейнах еще раньше называл «омоложением». В дальнейшем Воронов перешел к операциям на людях, причем брал яички от шимпанзе, как наиболее близко стоящего к человеку вида. Получалось длительное улучшение общего состояния; питание поднималось, подавленность и утомляемость исчезали, проявлялись бодрость и жизнерадостность, увеличивалась работоспособность. В удачных случаях эффект держался еще через $2^{1}/_{2}$ года (у оперированного 74-летнего дряхлого старика).

Пересадка яичек в место их обычного нахождения также играет благоприятную для результатов пересадки роль. Так, Мур вызывал атрофические изменения в яичках путем перемещения их из мошонки в брюшную полость; обратное введение их в мошонку восстанавливало сперматогенез. Здесь, вероятно, сказывается влияние температуры: разница между температурой мошонки и брюшной полости доходит до 8°. Оттого у крипторхитиков сперматогенез отсутствует. Пезар в трансплантатах у птиц еще через год наблюдал образование семенных нитей. У млекопитающих пересадка сама по себе благодаря изменению температуры ведет к атрофии, которой Воронов в своих опытах счастливо избежал.

Опыты с омоложением показали резкое влияние половых желез на функциональное состояние мозга и этим избавили Броун-Секара от незаслуженных нападок. Его вывод о стимулирующем действии половых желез на работу мозга в основном надо признать вполне правильным. Здесь же необходимо напомнить, что работы по методу условных рефлексов вполне подтвердили тезисы Броун-Секара.

Тонких и Андреев отмечали уменьшение объема условных рефлексов у стареющих собак. Торможение держится долго. Соловейчик пересадками и перевязками по Штейнаху у старых собак добивался временного возвращения их к нормальной работе.

Архангельский изучал работу мозга у кастратов. При ранней кастрации условные рефлексы в сущности не образуются; только натуральные условные рефлексы могли вызвать небольшую и непостоянную реакцию. У поздних кастратов отмечалось значительное падение возбудимости, причем тормозной процесс ослаблялся еще резче, так что на тормозные раздражители получалась положительная реакция. С другой стороны, пересадка нормальным собакам яичка повышала возбудительный процесс и условные рефлексы держались на высоком уровне; тормозные давали положительную реакцию. После перевязки явления менее резки, чем после пересадки.

Большая работа по влиянию кастрации проведена М. К. Петровой в лаборатории И. П. Павлова. По еще не опубликованным данным ее,— попутно приношу глубокую благодарность за разрешение пользоваться этими данными,—кастрация влияет на разные типы собак по-разному. У сильного типа при обычных условиях можно сразу даже не заметить отклонений. Однако при повышении возбудимости, например, от голода, могут легко произойти срывы. А у слабых, тормозных собак после кастрации сначала может иметь место фаза как бы улучшенной работы мозга: с понижением тормозных процессов лучше сохраняется баланс между возбуждением и торможением. Но скоро падает и возбудительный процесс, и опять тормозные влияния преобладают. Только бромиды при очень осторожной дозировке дают возможность работать с такими инвалидными собаками. Вообще кастрация оказывает воздействие как на возбудительные процессы, так и на тормозные—на последние особенно резко. Как следствие этого наблюдается повышенная чувствительность к бромидам; по отношению к брому можно судить о понижении работоспособности корковых клеток у кастратов.

Какие же элементы обусловливают те или иные проявления половых циклов? Ансель и Буен при перевязках vas deferens отмечали атрофические процессы в семенных канальцах и разрастание особых интерстициальных клеток, которые они относили к внутрисекреторному аппарату. При ранней перевязке получалась обычная картина кастрации, что связывали с отсутствием развития интерстициальных клеток—так называемых клеток Лейдига. Штейнах придавал особое значение этим клеткам и назвал их «пубертатной железой». Ей он приписывал главную роль в появлении признаков самца. Он же выдвинул метод перевязок как способ омолаживания, который вызвал огромный интерес, нашедший свое отражение в соответствующей биологической и медицинской литературе. Опыты Штейнаха над старыми одряхлевшими крысами дали очень интересные результаты. У крыс снова появилась энергия и сила, настойчивость, половой инстинкт. Аппетит улучшился, увеличивался вес тела. Простата, семенные пузырьки также увеличились, возвратилась способность к оплодотворению (при перевязке на одной стороне). Однако дальнейшие опыты показали, что это омолаживание—явление временное. Атрофические процессы, характерные для старости, развиваются все сильнее и сильнее, и все явления «подъема» идут постепенно на убыль. В настоящее время увлечение омоложением, которое еще недавно было столь популярным, прошло.

Вопрос о месте образования полового гормона очень спорный. Некоторые авторы считают источником образования его клетки Лейдига, другие— клетки Сертоли. По наблюдениям М. Завадовского у баранов-крипторхов волошской породы рога плохо развиты, половое влечение ослаблено. Семенные канальцы также развиты плохо, сперматогенез отсутствует. Интерстициальные же клетки развиты хорошо. Таким образом атрофические изменения семенных канальцев, видимо, обусловливают недоразвитие мужского типа (рога, libido), ибо пубертатная железа развита хорошо. Следовательно, местом выработки мужского полового гормона нужно считать сертолиевы клетки.

Переходя теперь к самкам, мы должны отметить споры о происхождении гормонов.

Во время эструса наблюдается овуляция, характерные изменения матки и влагалища. Естественно было заключить, что созревание фолликула и его лопание и есть главная причина изменений матки и влагалища. Однако опыты с облучением рентгеновскими лучами показали: 1) разрушение и у неполовозрелых самок полное рассасывание граафовых фолликулов; 2) полное прекращение циклических изменений в яичниках. С другой стороны, Паркес указывает, что и после облучения у мышей происходят обычные циклические изменения во влагалище и матке. Итак, гормон может возникать и без зрелых граафовых фолликулов. Отсюда можно заключить, что созревание фолликулов идет обычно лишь параллельно выработке веществ, действующих на матку, но оба эти проявления стимулируются определенным фактором. Таким фактором надо признать гипофиз, влияющий на функциональное состояние яичников. О самом женском половом гормоне будет сказано ниже.

Желтые тела играют особую роль в развитии циклических процессов в половом аппарате. Френкель доказал значение желтых тел для сохранения плода. Удаление их вызывает прекращение беременности и ведет к образованию зрелых фолликулов. Только благодаря желтым телам оплодотворенное яйцо образует децидуальную оболочку на слизистой матки и препятствует новой овуляции. Ансель и Буен вызывали образование желтых тел у кроликов путем coitus после перевязки vasa deferentia. В результате наблюдаются изменения матки, разрастание эндотелия. Леб в опытах с ложной беременностью показал возможность образования децидуальной оболочки в матке у морской свинки путем травматизации слизистой матки в присутствии желтых тел. Удаление яичников с желтыми телами ведет к исчезновению подобной реакции матки. Корнер и Варрен, а также Франк отметили существование подобной повышенной возбудимости матки к механическому раздражению во время лактации.

Итак, corpus luteum препятствует наступлению овуляции и подготовляет матку к развитию плаценты путем разрастания слизистой и повышения возбудимости к механическим раздражениям.

Образование желтых тел также регулируется гипофизом. Тиль наблюдал усиленное образование желтых тел под влиянием введения экстракта гипофиза и в связи с этим легкость образования плаценты на механические раздражения. При кастрации все эти явления вызвать не удается. Следовательно, гипофиз оказывает воздействие через яичник с его желтыми телами.

Адлер (1912) получил явления течки у девственной крольчихи при введении водного экстракта из яичников. Исковеско указывал на гипертрофию матки при введении липоидных веществ яичников. Фельнер (1912) вызвал изменения матки у лишенного яичников животного путем введения экстрактов из яичников, плаценты, граафовых пузырьков. Чтобы выяснить значение овариальных экстрактов, он первый применил животное без яичников и обстоятельно обследовал полученные изменения.

Новая стадия изготовления экстрактов ознаменовалась введением удобного теста для суждений об активном начале. Аллен и Дойзи исходили из циклических изменений слизистой влагалища и связанного с этим изменения отделяемого у мышей в разные сроки полового цикла и предложили судить о качестве экстракта по способности вызвать подобные изменения после кастрации. С помощью этого способа они показали присутствие в жидкости граафового пузырька гормона, который вызывал появление ороговевших чешуек в мазках из влагалища кастрированных мышей, как это было во время эструса.

Итак, Аллен и Дойзи первые получили действующее начало в относительно крепких концентрациях. Данные их опытов были подтверждены различными авторами. Цондек показал присутствие подобного гормона в моче беременных женщин, чем сильно упрощалось получение активного начала. Лакер получил аналогичные гормоны из плаценты путем экстракции бензолом.

Найденный гормон называли по-разному—фолликулином, менформоном и др. Более правильно называть его эстрином, так как он вызывает явления течки.

Эстрин легко растворяется в обычных растворителях: спирте, эфире, ацетоне, бензоле, хлороформе и т. д.; в петролейном эфире растворим слабо. При повышении температуры разрушается мало; более чистые препараты разрушаются около 178°. Ультрафиолетовые лучи уменьшают силу действия.

В 1929 г. Дойзи и Бутенанд выделили из мочи кристаллический женский половой гормон и дали ему эмпирическую формулу $C_{18}H_{22}O_2$. Более подробно о химической природе женского полового гормона будет сказано в главе о биохимии гормонов.

Моча беременной кобылицы содержит значительно больше полового гормона.

Эстрин у старых мышей вызывал явления омоложения, у них вновь появлялась овуляция (Штейнах, Кун, Ноль). У молодых животных эстрин вызывал развитие фолликулов, но без овуляции. Лакер с сотрудниками наблюдал атрофические изменения в яичках при введении эстрина самцам (1926).

Большие дозы гормона per os вызывают эффект у крыс, но для этого надо дать его раз в 100 больше, чем при подкожном введении. Ввиду различной индивидуальной чувствительности к действию эстрина берут серию мышей или крыс после кастрации. Единицей эстрина считали то количество, которое вызывает течку не менее как у 50% кастрированных мышей данной серии. Теперь за единицу принимают 0,1 г чистого эстрина.

Эстрин был обнаружен в крови беременных и небеременных самок (Леве, Смит). Франк отмечал у женщин колебания содержания эстрина в зависимости от половых циклов. В менструальных отделениях гормона больше, чем в крови. Другие авторы находили его только во время беременности. В моче небеременных женщин найдено лишь небольшое количество эстрина, в то время как в моче беременных его оказалось много (Ашгейм и Цондек). Особого интереса заслуживает факт выделения эстриноподобного вещества из яичек, установленный рядом авторов (Фельнер, Лакер и де Ионг, Брула, Симоне, Робенсон, Цондек). Аллен этого не мог подтвердить, а Гирш, Франк и Гольденбергер также получали из крови самцов эстриноподобное вещество. Подобным эффектом обладали вещества, выделенные из мужской мочи. С этими данными надо сопоставить широкое распространение вызывающих течку веществ в растительном мире (из дрожжей, торфа и т. д.). Это тем интереснее, что в яичках петуха обнаружены вещества, стимулирующие куриное оперение петуха, сменяющееся после кастрации более ярким.

Выделение активных начал corpora lutea шло не так успешно. Однако Габерландт выделил из желтых тел и плаценты экстракты, вызывающие различные степени угнетения у кроликов—сначала полное прекращение овуляции и исчезновение инстинкта спаривания (потом последний появляется), но без овуляции, затем все возвращается к норме. Некоторые авторы считают, что эти явления зависят не от специфического действия экстрактов, а от общего токсического влияния введения веществ. Паркес и Белерби изготовили более чистый препарат путем последовательного воздействия эфиром и ацетоном. Он оказывал угнетающее действие на течку, в то время как контрольное введение экстрактов из других тканей такого действия не оказывало. Еще далее пошел Гиссау, который изготовил препарат, вызывающий полное прекращение течки и вместе с тем создающий повышенную чувствительность слизистой матки к механическому воздействию.

В появлении менструаций играют роль оба гормона яичников. В этом отношении очень любопытны наблюдения Кауфмана (1934) над двумя женщинами, которые несколько лет были лишены обоих яичников. Введением сперва больших доз эстрина, а затем действующего вещества из желтых тел ему удалось вызвать через некоторое время после окончания введения типичные менструальные кровотечения. Леб показал угнетающее действие эстрина на матку (торможение, образование плацентом). Отсюда надо признать необходимость воздействия сперва эстрином, потом веществами желтых тел; после прекращения их действия появляется менструация.

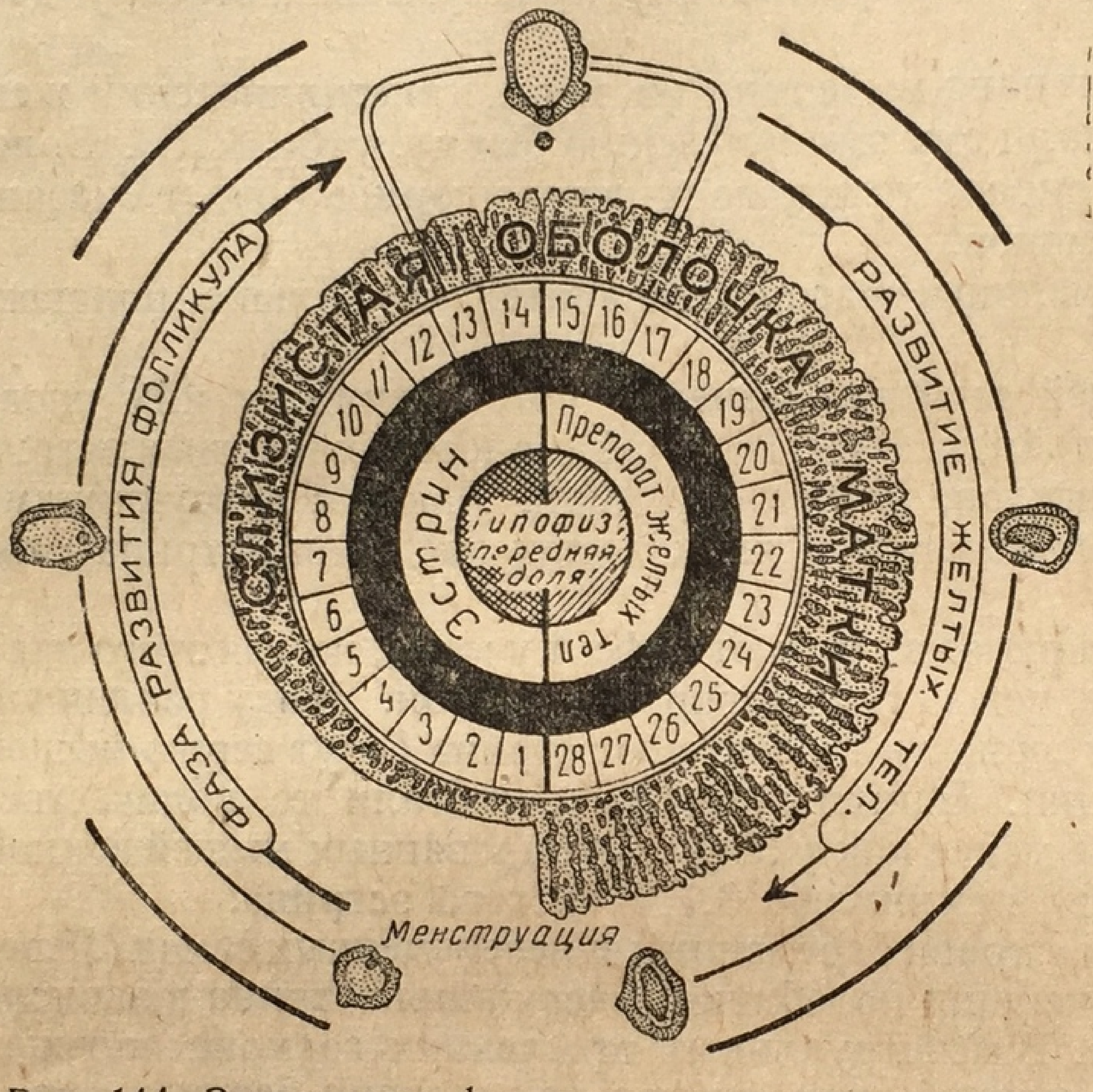


Рис. 144. Зависимость фаз половых циклов женщины от гормональных воздействий.

В центре гипофиз, который стимулирует продукцию: 1) эстрина, 2) гормонов желтого тела. Эти гормоны, действуя последовательно, вызывают menses, как это видел Кауфман на женщине без яичников при введении сперва эстрина, а потом гормона желтых тел.

Относительно лактации надо напомнить, что эстрин дает толчок к гиперплазии молочных желез; желтое тело еще более усиливает гипертрофию (как при ложной беременности после стерильного coitus у кроликов). Старлинг и Ленн-Клейпон указывали, что введение экстрактов из плода вело к усиленному развитию молочных желез. Хотя факт этот и несомненен, однако трудно показать значение его в обычных условиях развития молочных желез. Гаммон показал, что образование плацентомы при ложной беременности не усиливает развития молочных желез, как это обычно бывает при беременности. Особенно ясно влияние яичников на лактацию показывают опыты с феминизацией Штейнаха: самцы после пересадки яичников могли кормить детенышей. Однако толчок к секреции молока исходит от гипофиза. Нельсон и Пфифнер вызывали лактацию у самцов пересадками гипофиза или введением гипофизарных экстрактов, причем сперва считали нужным вызвать сенсибилизацию молочных желез при помощи введения гормона желтых тел. Затем Нельсон и Смельзер вызывали у кастратов лактацию и без предварительного введения желтых тел.

Итак, большое влияние на лактацию приписывается гипофизу. Имеются указания и на роль нервов в лактации. Миронов после денервации молочных желез наблюдал лактацию, но значительно сниженную против нормы. Кэннон и Брайт недавно подтвердили эти старые опыты из лаборатории И. П. Павлова: вначале удаление симпатических нервов мало сказывалось на количестве молока, но 7 месяцев спустя, при новой беременности, молока было уже весьма мало.

Вскоре после получения эстрина из яичников Дойзи с сотрудниками обнаружили его в плаценте, а Коллип получил его из плаценты в кристаллическом виде. Из плаценты можно также получить вещество, действующее как гормон желтого тела. Наконец, Коллип выделил из плаценты стимулирующее яичники вещество, названное эммениным, которое вызывает у молодой крысы течку лишь при сохранении ее собственного яичника. Действие наблюдается и при даче его крысам per os. Следовательно, гормон эмменин является стимулирующим. Нахождение в плаценте веществ, аналогичных пролану, а также эстрину, может объяснить огромное выделение этих веществ мочой беременных (рис. 145).

Исследование мужского гормона шло по схемам исследования эстрина. Прежде всего надо было установить способ определения гормона. Наиболее популярным является рост гребешка у каплуна под влиянием гормона. За единицу принимают минимальное количество, введенное по одному разу два дня подряд, которое вызывает рост гребешка в среднем до 20% (Бутенандт и Черинг). Другие пользуются ростом семенных пузырьков. В течение 36 часов делается одна или много инъекций; через 24 часа после последней инъекции животное убивают. Семенные пузырьки обследуются планиметрически.

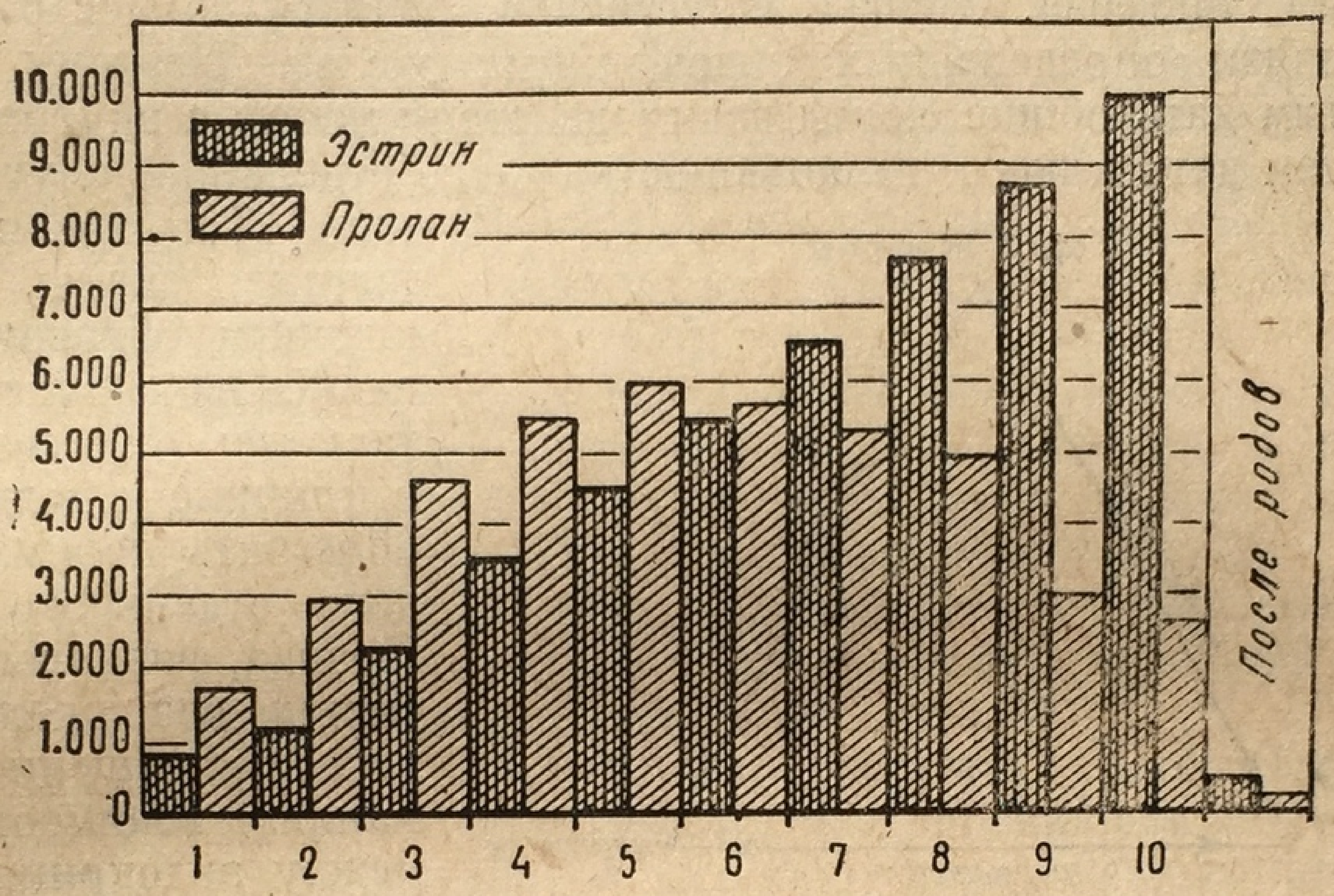


Рис. 145. Колебания в концентрации эстрина и пролана в моче беременных женщин.

Мур и Галахер обнаружили действие на рост гребня хлороформных экстрактов яичек. Функ, Гаррон и Лива отметили присутствие гормона в крови и моче самцов. Кох нашел в крови женщин вещество, подобное мужскому гормону. Либке нашел мужской гормон в моче женщин. Мужской гормон найден также в растительном мире. Во всех случаях речь идет, вероятно, о веществах, напоминающих по действию мужской половой гормон.

Мужской и женский половой гормоны близки по своему химическому строению несомненно, а также и к холестерину.

В заключение надо сказать несколько слов о спермине и сперминоподобном действии различных вытяжек, получающихся из яичек. Их часто смешивают с половыми гормонами. Спермин можно получить из разных органов с большим содержанием липоидов. Стимулирующее действие спермина на центральную нервную систему распространяется совершенно одинаково на мужчину и на женщину; следовательно, в нем нет специфичности, свойственной половым гормонам, и он таким образом не имеет к ним никакого отношения.

IV. ПРОБЛЕМА ЭНДОКРИННЫХ КОРРЕЛЯЦИЙ И ВЗАИМООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ЭНДОКРИННЫМ АППАРАТОМ И ДРУГИМИ СИСТЕМАМИ ОРГАНИЗМА

При клиническом обследовании больных с теми или другими поражениями в области эндокринного аппарата нередко встречались уклонения от нормы со стороны различных органов. При множественном поражении эндокринных желез приходилось ставить вопрос о том, какие изменения были первичными и какие явились последствием их. Так, при различных страданиях гипофиза наблюдалось постоянное угнетение половых функций. Еще Бидль в 1910 г. считал эти отношения самым характерным признаком заболевания гипофиза. Отсюда, естественно, родится вопрос о функциональной связи определенных эндокринных желез. Поэтому казалось желательным дать общие схемы взаимодействия желез с внутренней секрецией и тем дать ключ к толкованию каждого отдельного случая в клинике. Так возникли различные схемы, которые главным образом базировались на клиническом материале; они создавались в клинике и должны были облегчать понимание каждого отдельного случая. Правда, физиологи обычно сильно возражали против такого упрощенного понимания взаимоотношений между эндокринными железами, считая их чрезвычайно сложными и не укладывающимися в схемы. Винсент отнесся к этим схемам резко отрицательно. Однако в клинике эндокринных заболеваний эти схемы имели успех.

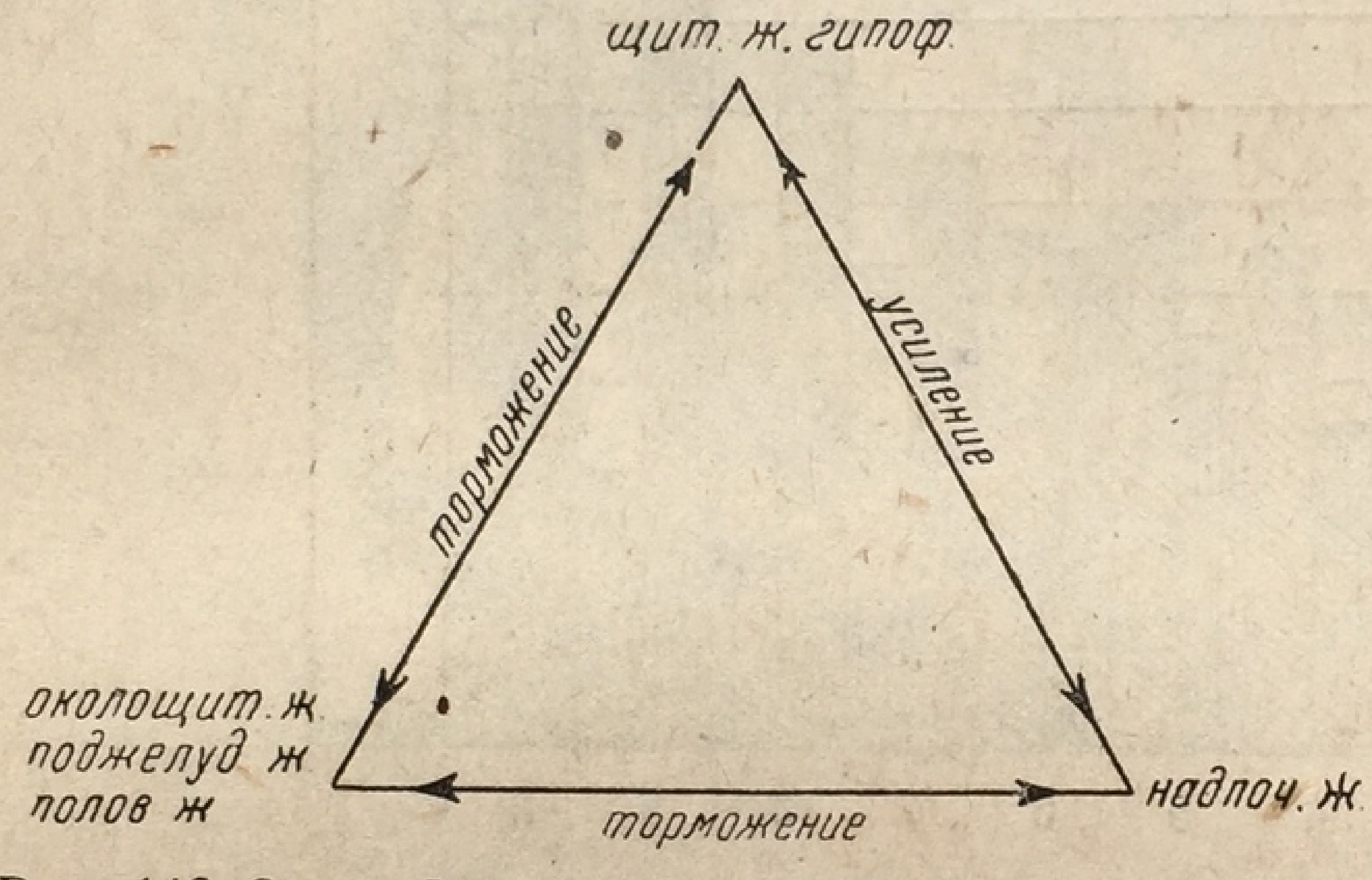


Рис. 146. Схема Фальта—Эппингера и Рудигера в видоизменении Ашнера.

Я привожу одну из первых таких схем Фальта—Эппингера и Рудигера в видоизменении Ашнера, которая в свое время отражала уровень наших знаний в этой области, теперь же, разумеется, должна быть признана сильно устаревшей. В главе о гипофизе дана современная схема регуляции эндокринных желез, где центром регуляции принят гипофиз. Так, удаление поджелудочной железы снимает тормозящее влияние на надпочечники; отсюда усиление адреналиновых реакций, например расширение зрачка от адреналина при диабете (реакция Леви) (рис. 146).

Все это говорит о различной реакции на действие различных гормонов и желез, в одном случае антагонистическое, в другом—синергетическое. В качестве первого случая обычно приводят противоположные изменения сахара крови под влиянием адреналина и инсулина. Считая мерилом только одно проявление их действия—колебание уровня сахара в ту или другую сторону,—мы можем действительно говорить об антагонистическом влиянии этих гормонов; точно так же тироксин усиливает эффект от адреналина (пример синергизма).

Однако мы еще раз подчеркиваем, что это лишь более или менее приближенная схема, где взятый совершенно произвольно тест определяет отнесение данного гормона в ту или другую группу. Дело в том, что динамика действия инсулина и адреналина совершенно разная: первая усиливает сгорание сахара в клетках организма, благодаря чему может возникнуть токсическая гипогликемия; адреналин увеличивает количество сахара крови путем мобилизации запасов гликогена, в первую очередь из печени, отчего получается гипергликемия и сахар переходит даже в мочу. Однако в организме эти системы работают согласованно. Большие дозы адреналина мобилизуют запасы сахара, происходит перегрузка крови сахаром, но в то же время идет усиление обмена, сжигание углеводов усиливается. Не следует также забывать о центральной нервной системе как высшем регуляторе. Увеличение сахара крови вызывает со стороны центральной нервной системы импульс к усиленной продукции инсулина. С другой стороны, гипогликемия от инсулина дает импульс к усиленной секреции адреналина для повышения сахара крови, благодаря чему при больших запасах гликогена организм может нейтрализовать вредное действие определенных доз инсулина.

Итак, в действительности мы видим в организме согласованную работу надпочечников и поджелудочной железы, причем регулирующая роль принадлежит центральной нервной системе. Все приведенные схемы страдают большой односторонностью. Тут, несомненно, имеет место упрощенный механистический подход вместо сложной и стройной динамики взаимоотношений нервной системы и органов внутренней секреции.

При помощи кастрации происходит увеличение гипофиза, причем рост делается выше нормы, конечности относительно длинны, а щитовидная железа уменьшается. При удалении же щитовидной железы гипофиз увеличивается, а рост карликовый, с короткими конечностями.

Следовательно, увеличение органа еще не говорит о повышенной функции; часто это увеличение органа в объеме идет с пониженной функцией, как мы это обычно наблюдаем при эндемическом зобе.

Глей на основании опытов Пезара говорит, что гормоны действуют по закону: «все или ничего». Пезар вводил кастрированным петухам разные кусочки яичек. До определенной величины пересаженных кусочков эффекта не получалось, потом он появился, но с увеличением пересаженных кусочков он уже не увеличивался. Отсюда следует, что гиперфункции как будто не может возникнуть. Однако прямые опыты показывают, что разные дозы инсулина вызывают соответственное дозе увеличение падения сахара; тироксин соответственно величине дозы вызывает повышение обмена и т. д.

Итак, для гормонов вовсе не характерен принцип «все или ничего», и, следовательно, могут быть состояния гипер- и гипофункциии того или иного органа.

Выше мы уже говорили, что большие дозы адреналина вызывают последовательно усиленную секрецию инсулина, а это может вызвать падение сахара крови даже против исходной величины. Часто регулирующий аппарат работает с перегибом в другую сторону. Нередко при этом говорят о двуфазности действия гормонов. Правильнее, однако, в этих случаях говорить о последовательном действии.

С большим правом можно говорить о двуфазности действия в случаях введения малых доз адреналина, когда кровяное давление падает. Однако падение давления обычно наблюдается у наркотизованного животного, у которого затронута и нервная система. Вполне оправдывается признание двух фаз в случае очень малых доз, при действии на изолированную кишку по Магнусу. В этих случаях часто неработавшая кишка начинает ритмически сокращаться под влиянием адреналина в малых дозах и останавливается от больших; в других случаях усиливаются уже существующие сокращения. Таким образом гормоны следуют правилу Арндт-Шульце: минимальные количества парализующих веществ обладают стимулирующим действием. В целом животном организме гораздо труднее наблюдать подобные отношения, так как разного рода регулирующие аппараты могут менять местные эффекты. Адреналин и на целом животном может расширять мышечные сосуды при общем повышении давления, когда сокращаются сосуды внутренностей, кожи и т. д. Только большие дозы вызовут сокращения сосудов мышц.

Цондек пробовал свести различие реакций гормонов на изменение состава электролитов. Правда, введением солей кальция, с одной стороны, калия—с другой, можно изменить действие раздражения нервов на моторную функцию кишок. Однако иногда отсутствие кальциевых солей ослабляет действие адреналина на сосуды, в других случаях, наоборот, усиливает его. Опять дело оказывается гораздо сложнее, чем это представлял себе Цондек.

Надо иметь в виду, что деятельность эндокринных органов зависит от центральной нервной системы и ею регулируется. Уже давно Бидль указал, что раздражение n. splanchnici оказывает сосудорасширяющее действие на сосуды надпочечников. Далее Дрейер и целый ряд авторов показали усиление отдачи адреналина при раздражении тех же нервов. Кэннон указал на усиление отдачи адреналина при эмоциях. Таким образом совершенно ясно, что работа органов внутренней секреции находится под влиянием центральной нервной системы.

С ведущей ролью центральной нервной системы согласуются работы целого ряда ученых, а также Камю и Гуссей. Эти авторы травматизацией мозга объясняли те явления, которые раньше считались следствием удаления гипофиза, причем они вообще отрицали значение гипофиза как органа внутренней секреции. Это последнее утверждение является, впрочем, необоснованным. Так, травмируя мозг, можно было получить атрофические изменения в половых железах, что считалось характерным для удаления самого гипофиза.

Все это указывает на повреждение важных корреляционных приспособлений после травмы мозга в таких частях, которые, как казалось, не имели прямого отношения к гипофизу, несомненно играющему роль в обмене и росте. Вероятно, к этой утрате корреляционных приспособлений следует отнести значительное повышение чувствительности голубей, лишенных большого мозга, к препаратам щитовидной железы. Такие голуби теряют в весе и гибнут от доз, которые обычно хорошо переносятся контрольными (Попов и Кудрявцев).

Эти опыты наглядно показывают разную чувствительность организма к гормонам при различных условиях. Следовательно, в организме нельзя представить действие известного гормона только на определенный орган; здесь всегда замешиваются разного рода приспособительные механизмы, которые ограничивают в той или другой мере чрезмерное, а потому вредное действие данного гормона. Но это выравнивание может происходить лишь при наличии нормально работающей нервной системы.

Огромная роль центральной нервной системы в регуляции организма вообще и деятельности эндокринных органов в частности делает понятным, почему иногда симптомы базедовой болезни предрасположенных к ней субъектов бурно проявляются на почве психических потрясений. То же самое можно сказать и относительно выявления скрытого диабета. На это обстоятельство необходимо обратить особое внимание. А. Д. Сперанскому удалось травматизацией области tuberis cinerei вызвать целый ряд тяжелых трофических расстройств. Для этого достаточно было поместить стеклянную палочку в область основания мозга. Все это указывает на совершенно особое значение этой области мозга. Тут заложены нервные и гуморальные пути, регулирующие важные функции организма; здесь как бы взаимно переплетаются пути нервных и гуморальных корреляций.

Действующие начала гипофиза могут переходить непосредственно в спинномозговую жидкость и действовать на те или иные центры в области третьего желудочка. Некоторые авторы обнаруживали активные начала, характерные для задней части гипофиза, в мозговой ткани и после удаления гипофиза.

Все эти чрезвычайно сложные отношения выдвигают область tuberis cinerei, вместе с гипофизом, как нечто объединенное в функциональном отношении. Нервные влияния сказываются на функциональной деятельности эндокринного аппарата этой системы, регулирующего функции целого ряда других органов. В этом отношении весьма поучительный материал приводит Л. А. Орбели в своей работе о болевой анурии. Оказалось, что высокая перерезка мозга вместе с перерезкой обоих n. vagorum не препятствует проявлению болевой анурии, хотя почки уже не связаны прямыми нервными путями с тем отделом мозга, на который падает болевое раздражение. Очевидно, в условиях опыта связь может быть только гуморальная: получается переход в кровь активных начал, возникающих под действием болевого раздражения, и помимо гипофиза. Итак, эти сложные связи вполне реальны, но сейчас они только намечаются. Ввиду этого вряд ли имеет смысл давать схемы: это привело бы только к своего рода схоластике.

В заключение необходимо сказать несколько слов о роли витаминов. Дело в том, что иногда вполне нормальная самка, казалось, в полном благополучии, прекращает приносить потомство. Оказывается, что виной этому является отсутствие витамина E. Отсюда следует, что этот витамин необходим для правильной работы эндокринного аппарата. Точно так же достаточной дозой облученного эргостерола можно устранить тяжелые последствия удаления околощитовидных желез. Правда, механизм действия витамина D на кальций крови иной, чем гормона околощитовидных желез, однако и с помощью облученного эргостерина можно купировать припадки, обусловленные удалением паращитовидных желез. Поэтому проблема эндокринологии расширяется. Недаром Функ говорил о витаминах как растительных гормонах. Недавно эти слова могли показаться парадоксом. Но теперь уже доказано присутствие в коре надпочечников витамина C (Гиорги) (о чем говорилось выше). Не следует забывать, что при отсутствии витамина C развивается цынга с характерной общей слабостью, подавленностью, что является типичным и для аддисоновой болезни. Таким образом для правильного функционирования надпочечников необходима доставка витамина C. Отсюда ясно, что витамины часто являются необходимыми для правильной работы эндокринного аппарата.

БИОХИМИЯ ГОРМОНОВ

ОСНОВЫ ОБЩЕЙ БИОХИМИИ И ХИМИИ ГОРМОНОВ

Проф. О. А. Степпун (Москва)

ВВЕДЕНИЕ

Процессы обмена веществ, ассимиляция и диссимиляция, протекают в условиях определенной среды в интимной жизни клетки. Под условиями среды понимается состав и состояние веществ на определенном участке протоплазмы. Здесь происходит построение и распад молекул для поддержания пластических, калористических и энергетических процессов клетки, а значит и всего организма. Построение и распад молекул происходят при помощи деятельности ферментов; при этом активность их работы усиливается или ослабляется в зависимости от условий среды и наличия ферментного капитала. К этому механизму, регулирующему обмен, присоединяется еще один фактор, направляющий ферментно-субстратный процесс,—гормон. Таким образом гормон не действует непосредственно на построение или распад молекулы, он регулирует сумму этих процессов в организме как целом, т. е., другими словами, регулирует обмен. Потому гормон in vitro, где фермент соприкасается с субстратом вне связи с организмом, а в большинстве случаев и с органом, как правило не воздействует на ферментно-субстратную систему.

Определение понятия «гормон» и разбор его

Основываясь на современных знаниях, мы определяем гормон в узком значении этого термина как вещество особого назначения, химически индивидуальное, специфически образуемое в эндокринных железах, действующее на отдаленные ткани и органы в минимальных разведениях (дозах). К этому определению приходится добавить, что выпадение гормональной функции железы может быть заменено введением в кровь соответствующего гормонального препарата. Клинически и экспериментально можно таким образом осуществить заместительную терапию.

Мы потому называем гормоны «веществами особого назначения», что каждому из них присуща совершенно особая и индивидуальная роль— никакой другой гормон не может заменить данного гормона; выпадение функции поджелудочной железы возмещается в известной мере лишь гормоном поджелудочной железы или выпадение функции коркового слоя надпочечников—лишь препаратом из коркового слоя. В связи с этим, как мы увидим дальше, каждый гормон имеет свое, ему только присущее строение, и, хотя некоторые из них генетически связаны с одними и теми же основными веществами, из которых они, повидимому, произошли, все же молекула каждого гормона вполне индивидуально оформилась специальным синтезом. Каждая железа продуцирует лишь свои, для нее характерные гормоны, которые попадают в кровь и лимфу не через выводные протоки, а непосредственно поступают из клеток эндокринной железы в капилляры. Не во всех случаях весь орган, отдающий гормоны в кровь, может быть охарактеризован как внутрисекреторная железа, как, например, щитовидная железа, надпочечная или гипофиз; в некоторых случаях гормон продуцируется лишь отдельными участками ткани органа (клетки Лейдига) или же железа кроме внутренней секреции обладает и внешней (поджелудочная железа с островками Лангерганса).

Что касается действия на отдаленные ткани и органы, то этот принятый для гормонального действия признак не должен вызывать представления о какой-то протяженности, так как вполне вероятно, что некоторые гормоны даже в узком значении этого слова[1] действуют и на процессы в самой железе, где они образуются. Это определение надо понимать как путь действия по гуморальным, т. е. кровяным, и нервным путям. Так, определенные гипофизарные гормоны, повидимому, раздражают определенные участки центральной нервной системы; это раздражение по нервным путям передается, например, на печень, вызывая в ней изменения ее обмена; с другой стороны, гормон щитовидной железы в основном действует через кровяное русло, вызывая усиление протеолиза во всех клетках, куда гормон попадает через капилляры.

Характерной особенностью гормонов является их необычайная физиологическая активность, почти не имеющая аналогии во всей лекарственной терапии. По существу это говорит о величайшей функциональной специфичности гормонов. Так, одного грамма адреналина достаточно, чтобы активировать работу 100 000 000 изолированных сердец; один грамм фолликулярного гормона вызывает течку у 10 000 000 кастрированных самок-мышей; один грамм наиболее активного инсулина снижает очень отчетливо сахар у 125 000 кроликов и т. д.

Возможность заместительной терапии гормонами или гормонсодержащими экстрактами, или гормональным депо в виде имплантата доказывает, во-первых, факт гуморальной передачи действующих начал и, во-вторых, заставляет искать эти начала. Так родилась химия гормонов.

История возникновения понятия о гормоне

Оформление понятия гормона относится к клиническому и патологоанатомическому открытию Аддисоном (1855) синдрома, связанного с его именем. Выяснившаяся роль надпочечников при этом заболевании дала Броун-Секару повод исследовать действие экстрактов надпочечников и провести опыты с их удалением. При этом выяснилась жизненная необходимость надпочечников: животные с экстирпированными надпочечниками не выжили. Броун-Секар, работавший в то же время с вытяжками других органов, первый высказал предположение о «внутренней секреции» органов без выводного протока, не делая принципиальной разницы между типичными железами и другими органами. Таким образом Броун-Секар предполагал специфическую секрецию всех органов и фактически основал учение о химической корреляции при помощи внутренней секреции.

---

[1] Так называемые «тканевые гормоны» (см. дальше) мало чем отличаются от истинных гормонов.

До него, еще в 1849 г., геттингенский физиолог Бертольд кастрировал петухов и подшивал экстирпированные семенники под кожу. В этих условиях петухи ничем не отличались от нормальных. Свои исследования он формулировал так: согласованность частей организма происходит путем воздействия на кровь и через кровь на весь организм. Этой мысли по существу лишь нехватает представления о гормоне.

Почти 40 лет спустя (1 июля 1889 г.) произошло памятное заседание Парижской академии наук, где престарелый Броун-Секар описывал опыты введения себе тестикулярных вытяжек. Эта дата считается днем возникновения не только эндокринологии, но и органотерапии, т. е. попытки получения первого препарата заместительной терапии. От подобного препарата вполне естественен путь к получению индивидуального вещества, что, как известно, было осуществлено много лет спустя. Дальнейшим опытом, подтверждавшим химическую природу гормонального вещества и возможность препаратом железы восстановить все явления выпадения ее функции, было излечение «послеоперационной кахексии» (наступающей после полного удаления зобноперерожденной щитовидной железы) при помощи удачной пересадки щитовидной железы Бирхером в 1889 г. Далее лечение Кохером микседемы инъекциями экстрактов щитовидной железы и дача щитовидной железы per os, введенная Фоксом и Мэкензи.

Все это, как и блестящие и убедительные опыты над парабиозом, показало, что в основе заместительной терапии лежит введение вполне определенных химических веществ. Первым таким веществом, полученным в чистом виде из надпочечников, был адреналин (Такамине). Более чем через 25 лет из щитовидных желез был выделен тироксин (Кендаль) и из поджелудочной железы инсулин (Бантинг и Бест) и, наконец, в наши дни мужской и женский половые гормоны и гормон желтого тела. Дальнейшим достижением химии гормонов был синтез адреналина, тироксина, недавний синтез лютеогормона и мужского полового гормона.

Взаимозависимость гормонов

Таким образом стало ясно, что гармоническое функционирование организма осуществляется при помощи вполне индивидуальных химических веществ, непрерывно влияющих на протекающие в организме процессы, регулируя их. Неспособность железы производить свои гормоны или продукция их в избыточном количестве или изменения в ответной реакции клетки, на которую воздействует гормон, отражается не только на той функции, которую данный гормон регулирует непосредственно. Работа гормонов координирована. Они интимно связаны между собой, и прорыв в одном месте влечет за собой целый ряд прорывов в других местах. Вся согласованность частей организма («consensum partium») распадается, возникают новые качества, давая начало существованию совершенно другого организма, который часто так мало похож на себя до болезни, что лишь в порядке исторической преемственности можно установить идентичность данного лица. *Корреляцией* желез внутренней секреции с химической точки зрения является *взаимная зависимость желез в процессе гормонообразования*, и только аналитически можно говорить о дисфункции одной определенной железы; на самом деле такой индивидуальной дисфункции не существует.

Гормональный препарат и принципы его получения

Введение гормона в организм при выпадении функции железы называется органотерапией; при этом, конечно, важно знать первоисточник патологического процесса, чтобы воздействовать в порядке заместительной терапии в первую очередь на ту железу, которая являлась начальным звеном в цепи прорывов. Если болезнь рассматривать как плюригландулярное заболевание, то уместна и полигормональная терапия. Таким образом клиника нуждается в медикаментозном объекте для лечения эндокринного заболевания. Гормон как регулирующий фактор внутри организма переходит в руки врача как лечебное средство, как средство терапии. Но так как гормоны не обладают видовыми особенностями, по крайней мере у высших млекопитающих, то гормональный препарат готовится из органов свиней, мелкого и крупного рогатого скота.

Когда было доказано, что железы не могут не содержать какого-то материального эквивалента их специфического действия, перешли к попыткам органотерапии, т. е. к получению из желез препарата, который так или иначе может быть доведен до кровеносной системы больного. Здесь имеются два пути: парентеральное введение или дача per os (внутрь). С тех пор как существуют методы биологического испытания и контроля действия препаратов (см. главу «Органотерапия»), стало возможным на фармакологическом или биохимическом эксперименте установить, сохраняется ли гормон при воздействии на тот или иной препарат желудочнокишечных ферментов, не теряется ли его активность при обработке и в какую фракцию при той или иной обработке сырья идет гормональное начало. Благодаря этому удалось изолировать гормон в чистом виде и получать наиболее очищенные и активные фракции, дающие гормональный эффект. Так, введение в лабораторную практику микрометодов определения сахара, дающих возможность следить за ходом сахарной кривой в течение нескольких часов, привело к выработке метода получения инсулина из поджелудочной железы; реакция течки, характеризуемая определенной микроскопической картиной секрета влагалища у самок грызунов, способствовала получению высокоактивных овариальных препаратов и, наконец, получению гормона в кристаллическом виде.

Таким образом только наличие удачного биологического теста определяет собой успехи химии в органотерапии. Еще совсем недавняя эмпирия с этим не считалась—либо применяли универсальный метод сушки любых желез для дачи per os, либо готовили разнообразные экстракты—водные, спиртовые, глицериновые и т. д.,—которые тоже давались главным образом внутрь или шли на подкожные и внутримышечные инъекции. В настоящее время каждый препарат добывается при помощи особого, ему присущего метода, в иных случаях с различными вариантами, но базирующегося всегда на определенном процессе. Эти методы производства введены в промышленность у нас и за границей, причем эффективность препарата определяется лишь качеством и гормональным богатством исходного материала. В тех немногих случаях, когда метод оценки биологической активности препарата еще не выработан и только клиническая оценка убеждает в эффективности метода, он применяется не стандартизованным [конечный продукт не измерен содержанием в нем гормона, выраженного в условных биологических единицах (см. главу об органотерапии)].

Принципом всякого метода получения высоко концентрированных препаратов из эндокринного сырья является одновременное накапливание гормона в определенном экстракте и освобождение от неактивных балластных веществ, из которых главное место принадлежит белкам и жирам ткани. Если, например, гормон растворяется в спирту, то, приготовляя спиртовой экстракт, мы одновременно переводим действующие начала в экстракт и осаждаем белки. Если гормональное начало не растворяется в эфире, то можно упаренный спиртовой экстракт обработать эфиром для удаления жира, попавшего в спиртовую вытяжку. Если гормональное вещество извлекается водой, но нерастворимо, как это часто бывает, в ацетоне, то можно водную жидкость осадить ацетоном, причем гормон будет в осадке. Некоторые гормоны высаливаются из водного раствора хлористым натрием или сернокислым аммонием при полунасыщении или полном насыщении водных вытяжек солью. Если гормон представляет собой вещество типа основания, например, адреналин, то его извлекают в кислом растворе, в котором растворяется соответствующая соль основания; при подщелачивании нерастворимое в экстрагенте свободное основание выпадает, и его можно подвергнуть дальнейшей очистке. Когда действующее начало является составной частью белковой молекулы, находящейся в ткани, например, в коллоиде щитовидной железы, то ткань предварительно подвергают гидролизу и уже после этого теми или другими приемами накапливают активное вещество в определенной фракции.

Белки и продукты распада белка выпадают из растворов при определенной кислотности среды. Явление это объясняется тем, что вещества эти ионизированы и как амфолиты несут положительную и отрицательную зарядку. Точка кислотности среды, при которой амфолиты выпадают, называется изоэлектрической точкой. В ней количество альбумин H^+ и альбумин OH^- ионов равно друг другу и минимально. При этом амфолит разряжается и выпадает. При получении гормональных препаратов очень широко пользуются приемом осаждения в изоэлектрической точке белка для освобождения от белка водных белковых жидкостей (в целях очистки их от баласта). С другой стороны, в водных экстрактах, не содержащих уже белка, удаленного другим каким-либо способом, но содержащих гормон, например, альбумозного характера, этот последний может быть осажден в характерной для него изоэлектрической точке. Так, при изготовлении инсулина от белка освобождаются экстрагированием спиртом; упаренный спиртовой экстракт переводится в водный раствор, а инсулин высаливается; осадок, содержащий инсулин, после очистки и растворения в воде осаждается в изоэлектрической точке инсулина. Наконец, известен метод применения в определенной последовательности целого ряда экстрагентов, необходимых главным образом для получения гормонов липоидного тела (кортин, желтое тело); при этом экстракты либо выпариваются и затем переводятся в новый экстрагент (например, спирт, бензол, ацетон или эфир), либо жидкий экстракт выбалтывается несмешивающимся с ним другим экстрагентом. Этим одновременно достигается и освобождение от баласта, и накапливание гормона в одной определенной среде. Повторяем, что ни о каком эмпирическом получении гормональных препаратов из сырья не может быть и речи. Никакая очистка невозможна, если нельзя провести биологический эксперимент с каждой фракцией экстракта и самим первичным экстрактом. Теоретические предположения в данном случае лишь помогают решить, но не решают вопроса.

ХИМИЯ ГОРМОНОВ

А. М. Тимофеева (Москва)

Подробное описание методов получения всех гормональных препаратов выходит за рамки настоящего учебника, но химии гормонов, полученных в индивидуально чистом виде или приближающихся к химически чистому виду, и их свойствам мы посвятим несколько страниц. Нас будет интересовать главным образом химия адреналина, тироксина, инсулина, женского и мужского полового гормона, гормона желтого тела и некоторых других гормонов.

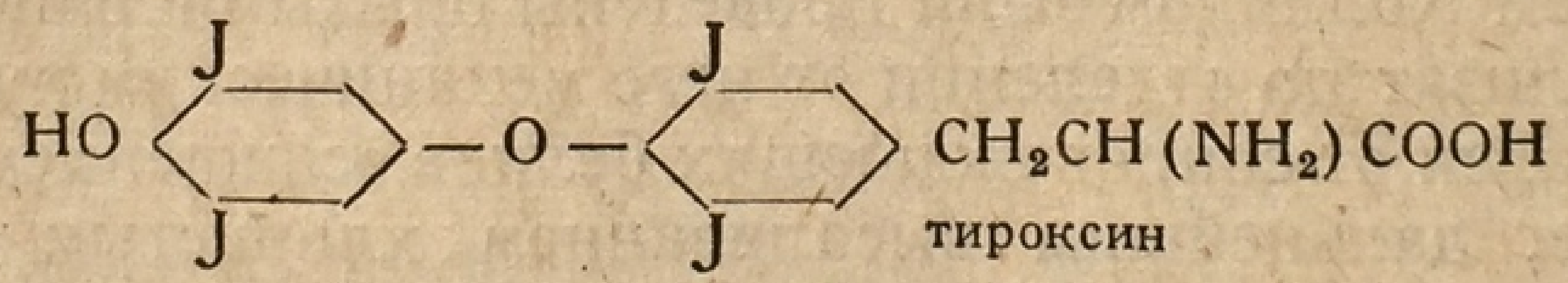
Гормон щитовидной железы

В 1895 г. Бауман открыл, что иод является нормальной составной частью железы, и выделил из нее путем гидролиза десятипроцентной серной кислотой иодсодержащее соединение, названное им иодотирин, которое обладало типичными физиологическими свойствами щитовидной железы и содержало около 10% иода. Однако дальнейшие исследования показали, что иодотирин не является гормоном щитовидной железы, так как не был найден в ней в преформированном состоянии, а представлял собой лишь один из продуктов распада при обработке железы. В 1899 г. Освальд показал, что весь иод в железе связан с белком глобулинового типа; он выделил из железы иодтиреоглобулин, обладавший физиологической активностью всей железы. Иодтиреоглобулин составляет 10—50% к весу высушенной железы, трудно растворим в воде и хорошо в растворах нейтральных солей и щелочах. Выпадает при подкислении из щелочных растворов и при полунасыщении сернокислым аммонием.

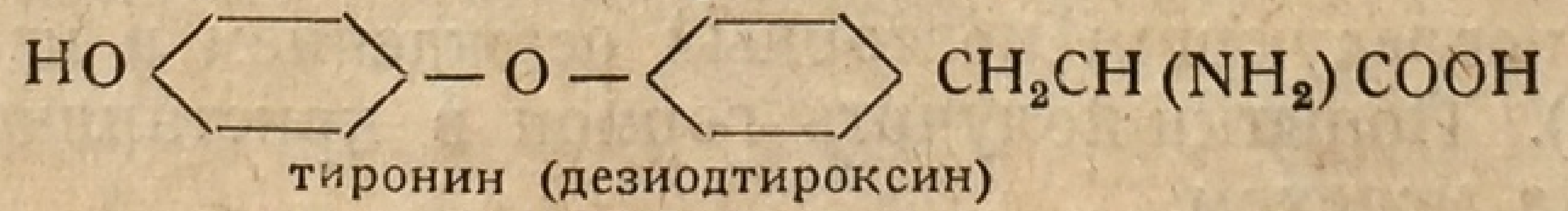
Содержание иода в различных тиреоглобулинах колеблется от 0,04 до 1%. Содержание C составляет 52%, H—7%, N—16% и S—2%.

При дальнейшем изучении иодсодержащего белка щитовидной железы было установлено (Нюрнберг), что иод связан в нем с тирозином. Однако выделить химически чистое вещество с действием щитовидной железы удалось лишь Кендалю в 1914 г., применившему щелочной гидролиз 5% NaOH при нагревании. Около половины иода (до 47%) переходило при этом в раствор; из последнего при обработке спиртом удавалось выделить вещество, содержащее 60% органически связанного иода и давшее по осаждении уксусной кислотой из алкогольнощелочного раствора игольчатые кристаллы, которые обладали типичным действием щитовидной железы. Исходя из предположения, что это вещество является оксиндолом, авторы (Кендаль и Остерберг) дали ему сокращенное название тироксин. Выходы тироксина вначале были чрезвычайно малы: из 3 000 кг свежей железы получали 33 г тироксина.

Харрингтон (1926) добился улучшенного выхода, применяя более умеренный гидролиз 10% гидратом окиси бария, и получал уже 1,3 г тироксина из 1 кг железы. Им же была пересмотрена и формула тироксина. После отщепления иода из тироксина полученный дезиодтироксин (тиронин) по проведенному анализу дал формулу $C_{15}H_{15}O_4N$, реакции на α-аминокислоты и на присутствие по крайней мере одной фенильной группы. Соотношения водорода и углерода заставляли предполагать наличие двух бензольных колец. Полученный на основании этих данных синтетически p-гидроксифениловый эфир тирозина оказался совершенно идентичным с дезиодтироксином, чем и было окончательно установлено его строение и выяснено, что тироксин является тетраиодпроизводным p-гидроксифенилового эфира тирозина эмпирической формулы $C_{15}H_{11}O_4NI_4$.



тироксин

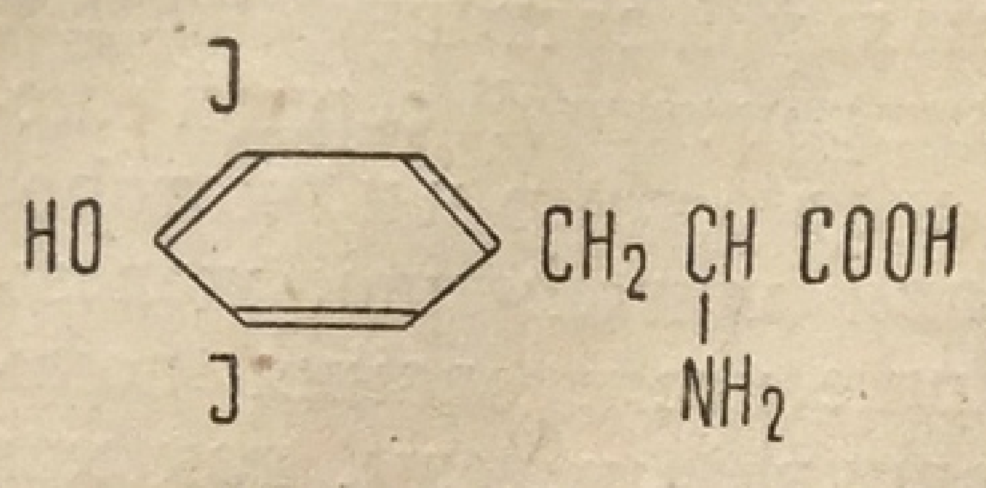


тиронин (дезиодтироксин)

Тироксин нерастворим в воде и органических растворителях. Легко растворим в спирту в присутствии щелочных или кислых солей. Очень мало растворим в разбавленных кислотах. Содержание иода 65,3%.

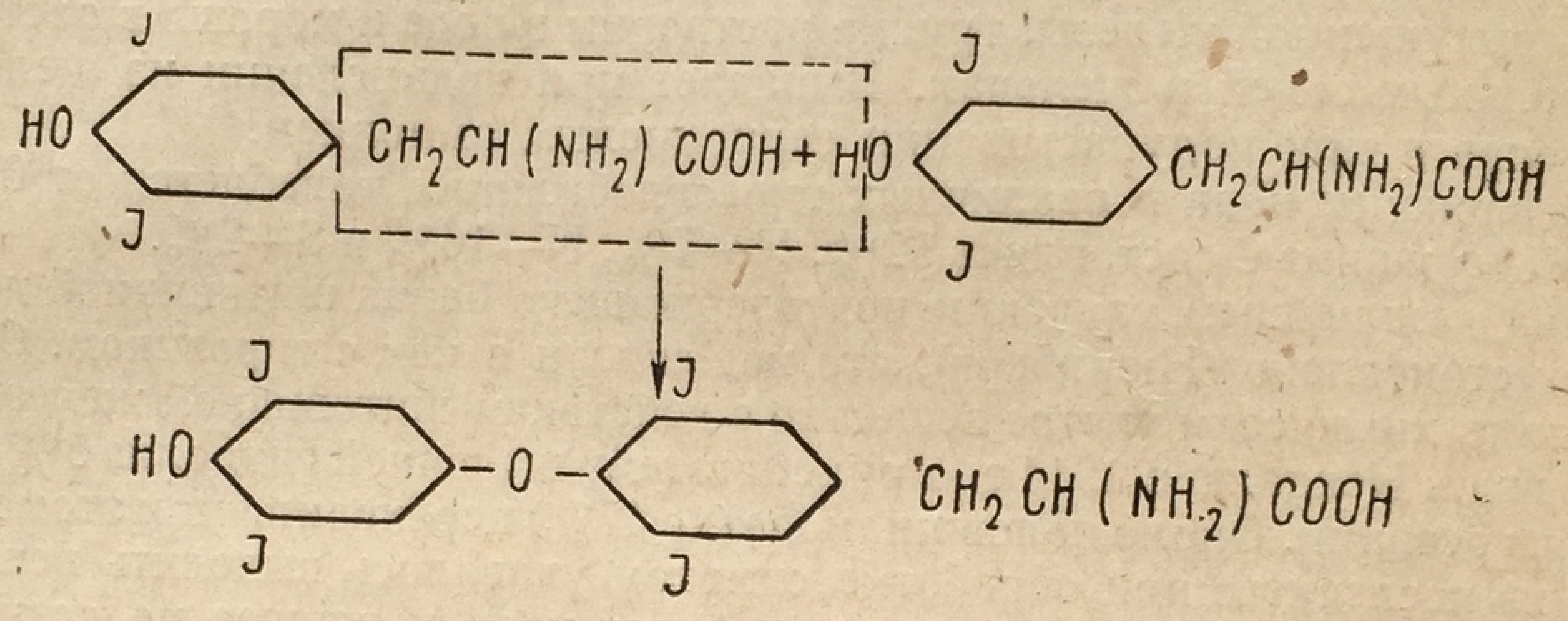
В 1927 г. Харрингтон и Баргер получили синтетический тироксин, исходя из трииоднитробензола.

Как синтетический, так и выделенный из железы тироксин оптически неактивен. В самой же щитовидной железе он находится в l-форме. Харрингтону удалось разделить оба оптических изомера, причем оказалось, что l-форма в три раза активнее, чем d-форма.



3,5—диодтирозин

При щелочном гидролизе ткани щитовидной железы наряду с тироксином выделено другое иодсодержащее вещество—3,5-дииодтирозин—неактивное физиологически соединение. Харингтон считает, что дииодтирозин является промежуточным звеном в биологическом синтезе тироксина путем спаривания двух молекул дииодтирозина, из которых у одной происходит при окислении потеря боковой цепи.



Тироксин

Гормон околощитовидных желез

Гормон околощитовидных желез (паратгормон), регулирующий кальциевый обмен в организме, вещество белкового характера и по своим физическим и химическим свойствам приближается к соединениям типа инсулина.

Активный препарат, повышающий кальций крови у нормальных собак и препятствующий наступлению тетании у собак с удаленной околощитовидной железой, был получен Коллипом в 1925 г. путем гидролиза желез слабой соляной кислотой. Менее активные препараты были приготовлены Берманом в 1926 г. и Хенсоном в 1928 г.

В дальнейшем Коллипом были проведены опыты по очистке препарата, для чего гидролизат по отделении от него механическим путем застывшего жира освобождался от сопровождающих белков осаждением их в изоэлектрической точке, дальнейшим высаливанием хлористым натрием активного начала и последующим повторным осаждением в изоэлектрической точке ($pH=4,8$). Попытки получить гормон в кристаллическом виде не увенчались пока успехом.

Препарат растворим в воде выше и ниже изоэлектрической его точки, лежащей при $pH=4,8$—$4,9$; дает обычные белковые реакции и осаждается пикриновой кислотой. Разрушается трипсином и пепсином. Не диализирует через коллоидную перепонку.

Сухое вещество содержит 15% азота и следы железа и серы.

Гормоны задней доли гипофиза

Кислые обезбелоченные экстракты этой железы (питуитрин, питуикрин, питуизан, питугландоль, гландуитрин) обладают многообразным физиологическим действием (сосудосуживающим, стимулирующим гладкую мускулатуру и меланофоры, диуретически-антидиуретическим и др.), почему и возникал всегда вопрос о множественности гормонов в этих экстрактах. Камму в 1928 г. удалось в значительной мере разрешить этот вопрос, когда он выделил две активные фракции, из которых первая, названная им α-гипофамин (питоцин, окситоцин или орастин), вызывает маточные сокращения, вторая же—β-гипофамин (питрессин или вазопрессин)—повышает кровяное давление.

Обычные уксуснокислые (0,25% кислотой) экстракты порошка ацетонированной железы по упаривании насыщаются сульфатом аммония. Экстракцией осадка ледяной уксусной кислотой в раствор переводятся активные вещества, освобожденные от инертных белков. Добавлением серного или петролейного эфира к уксуснокислому экстракту вызывается осаждение активных начал. Разделение их основывается на том, что окситоцический фактор в значительной степени растворяется в органических растворителях (смеси эфира и уксусной кислоты), тогда как прессорный осаждается эфиром. Повторяя несколько раз операции растворения и осаждения, удалось получить достаточно очищенные препараты с индивидуальным действием. В последнее время в связи с дальнейшим усовершенствованием в методах разделения и очистки обеих фракций явилась возможность установить химическую природу этих гормонов.

Так, оказалось, что питоцин, поскольку он не разрушается пепсином и чистым трипсином, нельзя отнести к белковым веществам. Строение его более сложно, чем адреналина, но проще, чем инсулина и гормона околощитовидной железы. Молекулярный вес около 600. Высоко очищенный препарат содержит цистин, тирозин, гистидин и аргинин и при активности в 500 единиц в 1 мг содержит 3,06% серы, 8,96% цистина и 14,3% тирозина.

Питрессин при активности в 200 прессорных единиц в 1 мг содержит 10,5% тирозина и дает лишь слабую реакцию на цистин, хотя содержит 3,1% серы. Увеличение активности обоих препаратов соответствует увеличению содержания серы и тирозина (вернее, фенольных групп).

Интермедин (эритрофорный гормон) обусловливает по Цондеку изменение пигмента у лягушек и некоторых видов рыб. Может быть выделен из задней и передней доли и коллоида гипофиза. Не идентичен с окситоцином или питрессином. Лучше всего может быть выделен из передней доли, так как она беднее окситоцином и питрессином. Выделяется многократным кипячением ацетонированного порошка железы с 0,25% уксусной кислотой и последующим удалением белка сульфосалициловой или трихлоруксусной кислотой. Освобождение от баластных веществ ведется абсолютным алкоголем. Гормон очень чувствителен к протеолитическим ферментам: трипсином разрушается нацело, а пепсином на 85%. Чувствителен также к ультрафиолетовым лучам.

Меланофорный гормон, расширяющий меланофоры лягушки, получен Иоресом обработкой щелочью (10% NaOH или KOH) задней доли гипофиза. В отличие от эритрофорного он нерастворим в абсолютном алкоголе.

Гормоны передней доли гипофиза

За последнее время в передней доле гипофиза обнаружено и доказано присутствие чрезвычайно большого количества различно действующих биологически активных начал. Все они, повидимому, принадлежат к группе веществ белкового или альбумозного типа и различаются по величине и сложности молекулы; большинство из них еще мало индивидуализировано химически, а их чрезвычайная нестойкость затрудняет получение их в чистом виде. Все они растворимы в воде, нерастворимы в крепком спирту и ацетоне и в большинстве поддаются высаливанию.

При разделении отдельных активных начал основываются на их различной извлекаемости щелочными и кислыми растворами и различной растворимостью в спирту и ацетоне определенных концентраций.

В настоящее время известны следующие биологически активные вещества.

Гормон роста — наиболее высокомолекулярное белковое тело из всех других гормонов передней доли гипофиза. Получен Эвансом в 1921 г. при обработке слабой щелочью свежих или свежезамороженных желез. В дальнейшем очистка его проводилась высаливанием активных начал Na_2SO_4 с последующим диализом. Гормон разрушается от прибавления консервантов и инактивируется при 60°С. В последнее время Коллип для получения гормона в более очищенном виде, т. е. свободным от примеси других гормональных начал, применил метод адсорбции гормона фосфатом кальция с последующим элюированием слабой щелочью.

Гонадотропный гормон, стимулирующий созревание фолликулов, может быть извлечен из передней доли гипофиза растворами слабых кислот; растворим также в воде и водном растворе пиридина, нерастворим в спирту и ацетоне, чем и пользуются для его осаждения (Бидль, Цондек).

Был обнаружен Цондеком также в моче беременных женщин первых месяцев беременности, откуда может быть выделен и методами адсорбции. Легко адсорбируется животным углем, бензойной, салициловой и фосфорновольфрамовой кислотами, инфузорной землей и т. д. Высаливается сульфатом аммония, хлористым натрием и может быть отделен от солей диализом.

Гормон термолабилен и разрушается при температуре выше 65°, равно как и окислителями вроде H_2O_2. Нестоек в растворах.

По Рейсу и Гауровитцу активное вещество из гипофиза и мочи химически одно и то же и может быть отнесено к альбумозам. Пролан, как назвал Цондек половой гормон из мочи, в последнее время получен в достаточно очищенном виде. Имеются высокоактивные препараты с содержанием до 5 000 м. е. и даже до 30 000 м. е. в 1 мг. Такой (аморфный) препарат содержит 43,1% С, 6,4% Н, 11,6% N, около 38,9% О и около 7% сахара (определяемого как глюкоза); свободен от фосфора и серы. Дает отчетливую биуретовую и аргининовую реакции (соответственно 6% аргинина), слабую реакцию Миллона и диазореакцию (соответственно 1—2% гистидина). Такие препараты всегда вызывали, даже после частичной инактивации кислотами и щелочами, в малых дозах созревание фолликулов, в больших— лютеинизацию. Химические исследования не обнаружили присутствия в них двух активных начал пролана А (стимулирующего рост фолликулов) и пролана В [вызывающего лютеинизацию (по Цондеку) или реакцию I и II (по Визнеру).

Хотя, как указано выше, выделенное из мочи активное вещество химически идентично веществу, выделенному из передней доли гипофиза (по инактивации протеазами, процессам адсорбции и осаждения), все же гормон из мочи по своему биологическому эффекту совершенно отличен от гормона железы. Наряду с небольшим количеством гонадотропного начала пролан (из мочи) содержит довольно большие количества вещества, стимулирующего гипофиз.

Лютеинизирующее начало. Экстрагируется из железы вместе с гормоном роста слабой щелочью, но может быть отделено от него благодаря своей большей растворимости в спирту. При концентрации спирта в 40% высаживается гормон роста, а при 70%—лютеинизирующий. По белковым свойствам близок к гонадотропному. Разрушается трипсином. Столь же термолабилен, как и гормон роста.

Тиреотропный гормон, стимулирующий щитовидную железу, получен Лёзером экстрагированием ацетонированной и измельченной в порошок передней доли гипофиза слабым раствором аммиака, удалением белков из экстракта трихлоруксусной кислотой и осаждением активного начала 10 объемами ацетона.

Гормон жирового обмена и гормон углеводного обмена обнаружены Ансельмино и Гоффманом в водном экстракте порошка ацетонированной железы. Гормоны могут быть разделены ультрафильтрацией. При pH=5,3 жировой гормон не проходит через ультрафильтр, так как его изоэлектрическая точка лежит при pH=5,0—5,5. Гормон углеводного обмена разрушается крепкими щелочами, стоек в отношении нагрева до 60°. Нерастворим в эфире, ацетоне и алкоголе; не проходит через ультрафильтр при pH =9,4.

Функ показал присутствие жирового гормона в моче как беременных, так и нормальных женщин, откуда он может быть выделен адсорбцией бензойной кислотой.

Лактогенный гормон (пролактин), стимулирующий лактацию, извлекается из железы водой, слабокислыми или слабощелочными растворами и высаживается при изоэлектрической точке 6,5—7,0. Растворим в 60% алкоголе.

Липоитрин (Рааба)—гормон жирового обмена; экстрагируется слабой уксусной кислотой, освобождается от белков трихлоруксусной, присутствует совместно с тиреотропным гормоном, отличается от него меньшей чувствительностью к нагреву.

Адреналотропный гормон обнаружен в той же фракции экстракта, что и тиреотропный. Колиппу удалось его выделить в очищенном от тиреотропного начала виде из фракции, растворимой в 75% ацетоне, при pH=5—6. Идентичен, повидимому, кортикотропному гормону Ансельмино и Гоффмана, который переходит в водный экстракт ацетонированной железы и отделим ультрафильтрацией при том же pH от других гормонов. Отсюда заключают, что гормон не связан с белком и имеет сравнительно небольшую молекулу. Он растворим в алкоголе, ацетоне, эфире, хлороформе и высаживается из водного раствора пятикратными объемами спирта или ацетона. Выдерживает 15-минутный нагрев на кипящей водяной бане и стоек в отношении разбавленных кислот и щелочей; не адсорбируется животным углем.

Паратиреотропное начало, о котором сообщили Ансельмино и Гоффман, пока имеет только самую общую характеристику. Оно термолабильно и не поддается воздействию ультрафиолетовых лучей.

Гормон коры надпочечников

Гормон коры надпочечников—кортин (эукортон, кортисупрен, панкортекс, кортиген, супракортин, эшатин, кортгормон). Впервые активные экстракты получены Стюартом и Роговым в 1927 г. Но только в 1930 г. Свингли и Пфиффнеру и независимо от них Гартману и Локвуд удалось приготовить достаточно очищенные экстракты, поддерживавшие жизнь животных (кошек и собак) с удаленными надпочечниками неограниченное время.

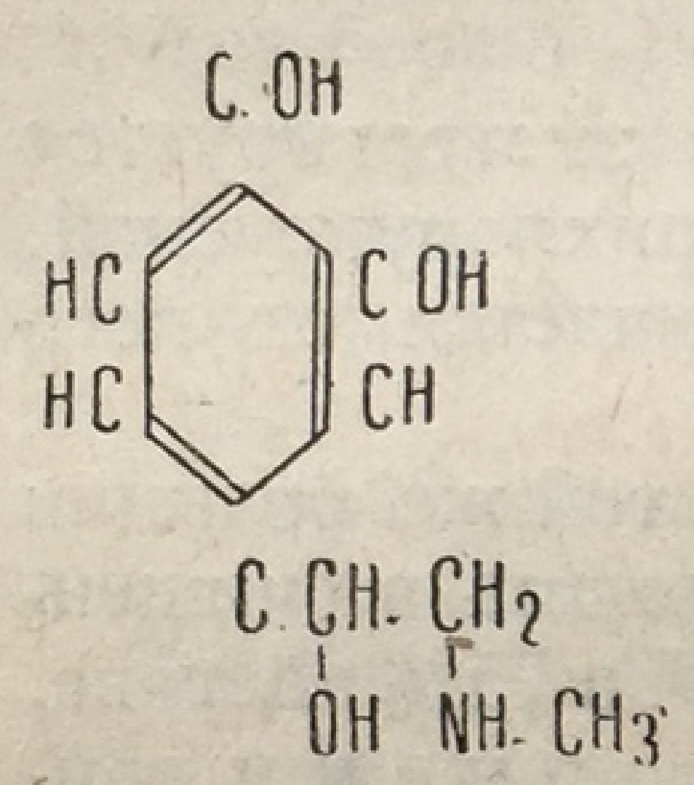
В то время как Гартман применял экстракцию коры надпочечника эфиром с дальнейшим переводом экстракта в спирт, а оттуда в физиологический раствор, метод Свингли и Пфиффнера сводился к экстрагированию целых надпочечников спиртом, переводу экстракта в бензол, затем в ацетон (чем освобождались от лецитина); затем после перевода в спирт фильтрованием через пермутит (щелочной алюмосиликат) освобождались от адреналина; препарат растворим в воде.

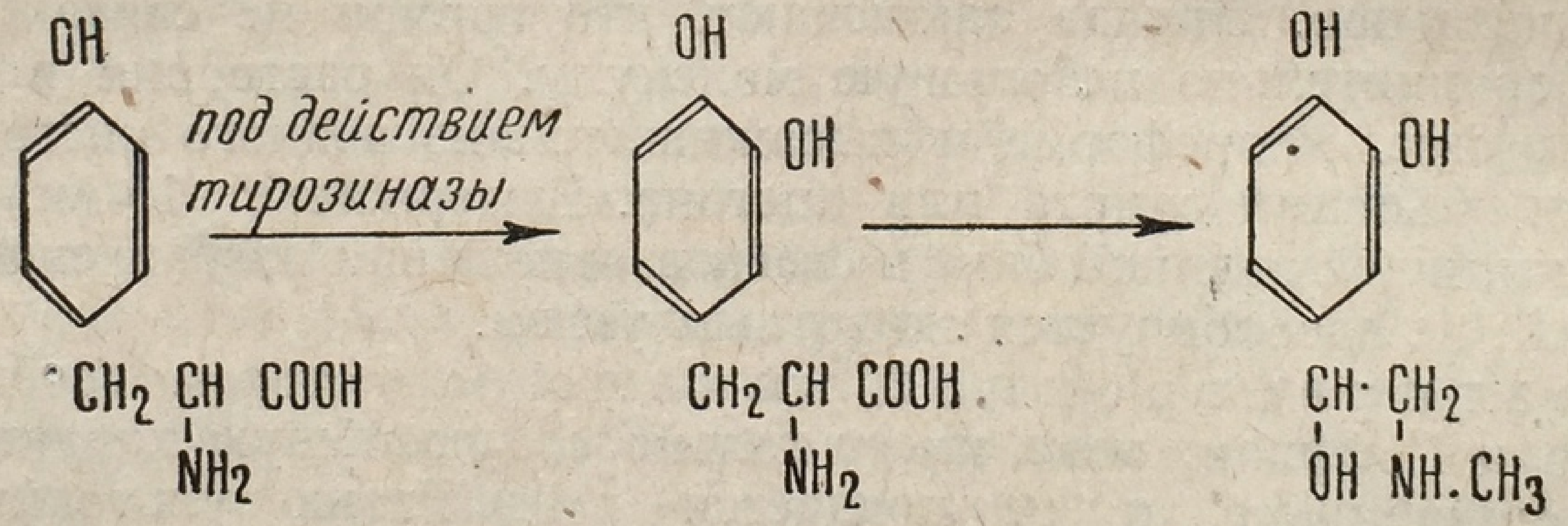
Многочисленные методы других авторов, получивших активные препараты, имеют в своей основе ту же обработку желез липоидными растворителями, что говорит о липоидной природе гормона. В кристаллическом виде гормон пока получить еще не удалось, но данные последнего времени говорят за то, что кортин принадлежит к тому же ряду стеринов, что и половые гормоны. Интересно отметить, что из концентратов кортина была выделена Рейхштейном кристаллическая фракция (насыщенный дикетон) с действием мужского полового гормона, названная поэтому «адреностероном».

Гормон мозгового слоя надпочечников

Адреналин (эпинефрин, супраренин) был выделен из надпочечников в 1901 г. одновременно, но независимо друг от друга Такамине и Ольдричем; последним была дана и формула адреналина: $C_9H_{13}O_3N$.

Строение адреналина изучалось и было установлено Паули, Фридманом, Фюртом, Дэкином и Флехером. Это свободное основание 3,4-диоксифенил-метиламиноэтанол или пирокатехинметиламиноэтанол с точкой плавления 263°, трудно растворимое в воде, нерастворимое в органических растворителях, растворимое в щелочах кроме аммиака. На воздухе адреналин окисляется, и растворы его буреют. Плоскость поляризации вращает влево. Можно себе представить, что адреналин образуется из 3,4-диоксифенилаланина путем окисления β-углеродного атома боковой цепи и последующего декарбоксилирования, благодаря чему образуется оксиэтиламиновая группа. Затем метилируется азот (возможно однако, что вначале присоединяется метиловая группа).





тирозин — 3,4 диоксифенилаланин — адреналин

Синтез адреналина осуществлен Штольцем в 1904 г. При действии метиламина на хлорацетобренцкатехин получается кетоновое основание, названное адреналоном; путем восстановления это вещество легко переводится в соответствующий алкоголь—адреналин. Однако в отличие от естественного адреналина синтетический продукт оказался оптически недеятельным и мало активным физиологически. Флехеру в 1908—1909 гг. удалось разделить оба оптических изомера. Они обладают качественно одними и теми же свойствами, но на все органы, чувствительные к действию адреналина, левовращающий адреналин влияет значительно сильнее правовращающего. Так, например, l-адреналин повышает кровяное давление в 12—15 раз сильнее, чем d-адреналин.

Адреналин нестоек в очищенном виде и легко изменяется, окисляясь как на воздухе, так и в щелочном растворе. Раствор адреналина быстро краснеет.

Окисленный адреналин теряет свое симпатикотропное действие (на кровяное давление и сахар), причем степень падения физиологической активности идет параллельно с количеством поглощенного кислорода; в то же время он приобретает свойства мощного катализатора окислительных процессов.

При физиологических условиях в клетке адреналин может быть совершенно защищен от необратимого окисления присутствием глютатиона и цистеина (Уэльч).

Адреналин дает целый ряд цветных химических реакций, которые, однако, специфичны не только для него.

Например, реакция с полуторахлористым железом $FeCl_3$. В нейтральном растворе при прибавлении нескольких капель 1% хлорного железа в пробирке к 2—3 см^3 испытуемой жидкости получается темнозеленое окрашивание. Если раствор подщелочить, он становится красным или фиолетовым. Для сильно окрашенных жидкостей эта реакция ведется с добавлением небольшого количества серного эфира и 1—2 капель аммиака. В месте соприкосновения слоев получается красно-фиолетовое кольцо. Чувствительность 1 : 50 000—1 : 100 000.

Сулема ($HgCl_2$), особенно при подогревании, вызывает быстрое окисление раствора адреналина, который принимает при этом красную окраску. К 1 см^3 исследуемого раствора прибавляют 1 см^3 1% раствора уксуснокислого натрия и 5 капель насыщенного раствора сулемы. Предел чувствительности равен 1 : 100 000, но при прибавлении сульфаниловой кислоты чувствительность может быть доведена до 1 : 50 000 000.

Многочисленные попытки различных авторов приспособить эти реакции для количественного (колориметрического) определения содержания адреналина в тканях не имели успеха, поскольку не удавалось отделить адреналин от сопутствующих веществ, дающих те же реакции; поэтому для количественного определения предпочтительно пользоваться биологическим методом.

Адреналин получается из надпочечников обработкой подкисленным (щавелевой или уксусной кислотой) спиртом на холоду и по отгонке спирта в вакууме осаждается из водного раствора аммиаком. Очищается повторным растворением в 10% серной кислоте и последующим осаждением аммиаком. Очищенный порошок адреналина растворяется в слабой соляной кислоте.

Выход адреналина—около 1 г из 1 кг железы.

Интересно отметить, что в растениях обнаружен алкалоид эфедрин, по своему химическому строению и физиологическому действию весьма схожий с адреналином.

Гормоны поджелудочной железы

Проблема получения активного экстракта из поджелудочной железы, обладавшего свойствами заместительной терапии при диабете, была разрешена успешно силами торонтских ученых во главе с Бантингом, Бестом, Маклеодом, Коллипом и Ноблем в 1922 г. Применяя для экстрагирования подкисленный алкоголь, удалось исключить разрушительное действие трипсина на инсулин. Этим было положено начало промышленному изготовлению инсулина, изысканию методов очистки препарата и изучению его химической природы.

Источником для получения инсулина являются поджелудочные железы крупного рогатого скота в свежем или свежезамороженном виде, которые по измельчении экстрагируются 95% спиртом, подкисленным серной или соляной кислотой (без нагревания). По отгонке от экстракта спирта (при уменьшенном давлении) и обезжиривании оставшейся водной вытяжки производится высаливание активного белка сернокислым аммонием в кислой среде. Из высоленной части инсулин-сырец получается растворением в 50% спирту и осаждением крепким спиртом. Из водного раствора сырца инсулин выпадает при подкислении до pH = 5.

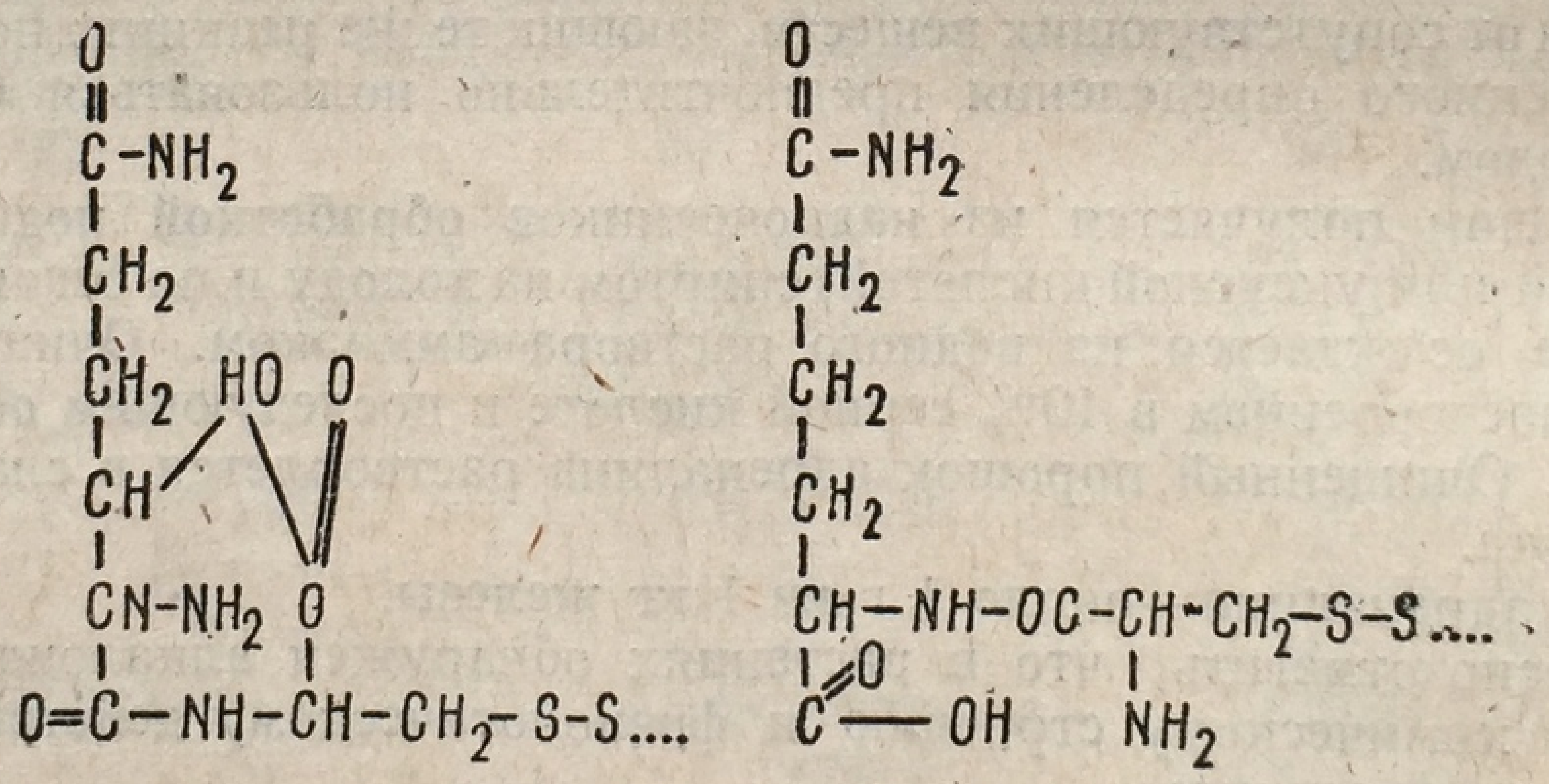
По своей природе инсулин представляет собой или белок, обладающий специфическим действием, или же химический комплекс, присоединенный к белковой молекуле, который является стабилизатором, «коллоидным носителем» активной группы, так как при отщеплении этой группы препарат инсулина становится менее стабильным.

Инсулин растворим в воде и алкоголе до 80% и не растворим в алкоголе выше 90% крепости и вообще в жировых растворителях. Дает положительные реакции на альбумозы; высаливается при полунасыщении сульфатом аммония. Легко разрушается трипсином, пепсином и папаином. Имеет изоэлектрическую точку при pH = 5.

В 1925 г. Эбелем был получен путем длительной очистки пиридином и фенолом кристаллический инсулин с содержанием 24 интернациональных единиц в 1 мг. В дальнейшем при других методах очистки получалось соединение такой же активности.

Молекулярный вес инсулина определен в 35 100. В молекуле установлено присутствие следующих аминокислот: цистина (около 12%), тирозина (около 12%), глютаминовой кислоты (21%), лейцина (30%), аргинина (3%), гистидина (8%) и лизина (2%).

Иенсен строит предположительные формулы одной части инсулиновой молекулы по типу глютатиона, принимая во внимание наличие в инсулине цистина и глютаминовой кислоты.



Инсулин не дает положительной реакции на свободные сульфгидрильные группы (SH), из чего следует, что сера присутствует в молекуле в виде дисульфида или в цистиновой связи. Слабые восстанавливающие агенты, как цистеин и глютатион, восстанавливают дисульфидные связи в инсулине, что ведет к его инактивации. Для кристаллического инсулина полная инактивация наступает, когда восстановление дисульфидных групп достигает $^{1}/_{3}$ всего наличия серы. Следовательно, для активного инсулина необходимо наличие более чем одной дисульфидной группы.

Калликреин—гормон, понижающий и регулирующий кровяное давление,—найден в поджелудочной железе и моче. Относится, повидимому, к полипептидам, так как разрушается трипсином. Не содержит гистамина, холина, адениловой кислоты или аденозина в количествах, достаточных для объяснения его физиологического действия. Гормон связывается кровью и дает неактивное соединение, которое частично разлагается в почке, высвобождая калликреин в мочу в активном виде. Получается обычно из мочи, из которой по освобождении от фосфатов азотнокислым ураном при pH =6,7—7,0 гормон осаждается спиртом. Препараты с содержанием 10 единиц в 1 мг стабильны в пределах нормальной кислотности мочи (pH = =5,0—8,0). При pH равном 1,3 или 4,0, инактивируется 80% гормона; при pH =4,2—70%, при pH = 12,0—80% в течение одного часа при 20°. Нагрев в течение 5 минут до 100° уничтожает 80% активности. Вещество стабильно в водном растворе. Были получены очищенные препараты с содержанием 400 единиц на 1 мг азота.

Гормоны половых желез

Женский половой гормон, вызывающий течку у кастрированных самок грызунов (овариальный гормон, феминин, фолликулярный гормон, фолликулин, эстрин, менформон, амниотин, теелин, теелол, прогинон, α-гормон, диоксиэстрин, кетогидроксиэстрин и т. д.). После того как в 1922 г. Аллен и Дойзи применили к изучению овариальных экстрактов наблюдение, описанное Стоккардом и Папаниколау над цитологическими изменениями в слизистой матки, позволяющее легко обнаружить наступление течки у грызунов, отмечаются крупные успехи в концентрации активных гормональных начал яичников. Наличие количественного теста дало возможность искать новые источники гормона, так как яичники оказались им очень бедны (около 200 м. е. из 1 кг органа). Действительно, в 1927 г. Ашгейм и Цондек обнаружили присутствие гормона в большом количестве в моче беременных женщин (8 000—10 000 м. е. в 1 л). Еще более богатой овариальным гормоном оказалась моча жеребых кобыл (100 000—400 000 м. е. в 1 л), так что явилась возможность промышленного получения гормона.

Выделение активных начал из мочи сводится к экстрагированию подкисленной и упаренной мочи эфиром, омылению упаренной вытяжки NaOH или Na_2CO_3, дальнейшей экстракции эфиром и переводу активных начал в физиологический раствор или оливковое масло в случае более концентрированных растворов.

Изучение химии женского полового гормона берет свое начало в 1929—1930 гг., когда Бутенандт в Германии, Дойзи и Тейер в Америке, Лакер в Голландии и Мэрриан в Англии почти одновременно выделили эстрогенный гормон в кристаллическом виде из мочи беременных женщин.

Вещество, выделенное Бутенандтом, имеет формулу $C_{18}H_{22}O_2$ с точкой плавления 256—257°, содержит три двойных связи, одну кето- и одну оксигруппу. Растворимо в хлороформе, в бензоле, спирту, ацетоне и эфире. Менее растворимо в петролейном эфире и очень мало в воде.

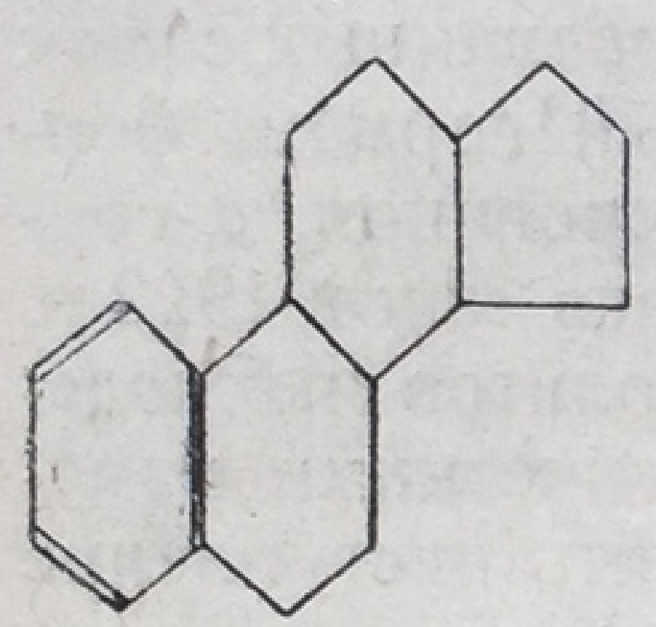
Тейер и Дойзи принимают эту же формулу; Мэрриан и позже Дойзи выделили из мочи беременных другое эстрогенное соединение, формулу которого $C_{18}H_{24}O_3$ подтвердил и Бутенандт. Точка плавления этого вещества 273—274°. Оно хорошо растворимо в алкоголе и ацетоне, слабее в эфире и этилацетате и еще менее в петролейном эфире. Хорошо растворимо в разбавленных щелочах. Содержит три гидроксильных группы и одну двойную связь.

Дойзи обозначает эти два вещества, как теелин и теелол. Мэрриан же называет их кетогидрокси- и тригидроксиэстрином. Теелол может быть превращен в теелин при перегонке в высоком вакууме над кислым сульфатом калия с потерей одной молекулы воды.

Жирар с сотрудниками из мочи жеребых кобыл изолировали два вещества более слабой активности—эквилин и гиппулин ($C_{18}H_{20}O_2$), а позже еще и эквиленин—вещество более высокой растворимости и с отчетливо кислыми свойствами ($C_{18}H_{18}O_2$), но низкой физиологической активности.

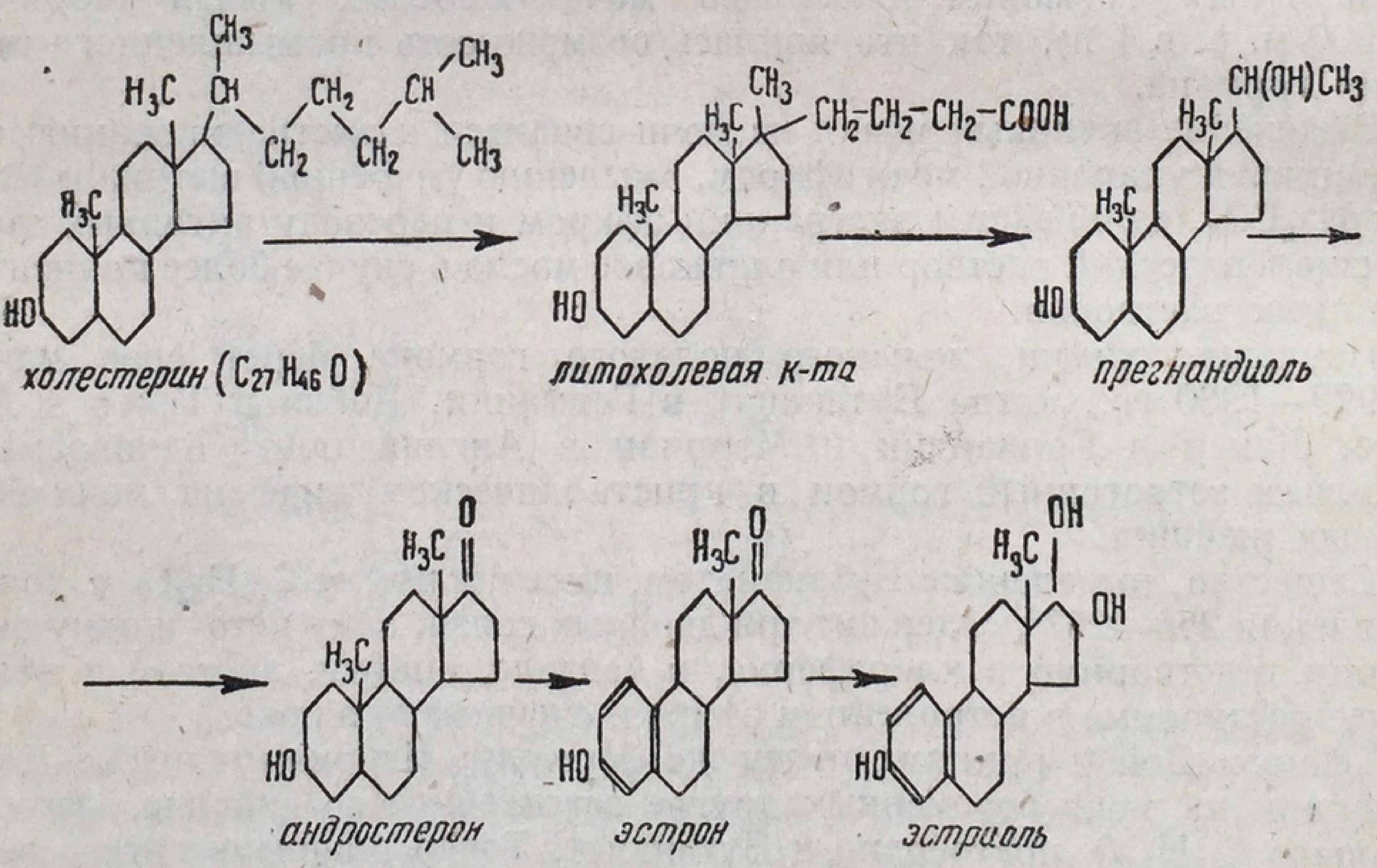
При частичной гидрогенизации кетогидроксиэстрина (присоединение двух атомов водорода) получается дигидрофолликулин (вещество Швенка и Гильдебранда), причем активность возрастает в 4 раза. При дальнейшей гидрогенизации ароматическое кольцо становится полностью гидрогенизированным, и когда присоединены дальнейшие 6 атомов водорода, соединение теряет эстрогенные свойства и выявляет свойства мужского полового гормона вызывая рост гребня у каплунов.

В настоящее время для эстрогенных гормонов установлена единообразная международная номенклатура: эстрон для кетогидроксиэстрина (теелина) и эстриоль для тригидроксиэстрина (теелола). Относительная активность их выражается, как 13 000 и 8 130 м. е. в 1 мг. Для дигидрофолликулина установлено название эстрадиоль.



Над изучением строения эстрогенных гормонов работали преимущественно Бутенандт и Мэрриан, которые во всех физиологических типовых веществах установили систему четырех конденсированных углеродных колец, из которых одно—пятичленное.

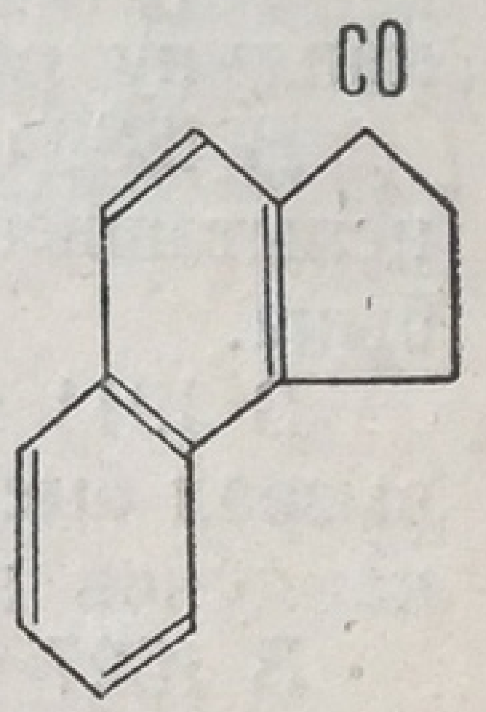
Эта формула очень близка к новой формуле, установленной для стеринов и желчных кислот работами Розенгейма-Кинга и Виланд-Дана, отличаясь только степенью насыщенности и характером присоединенных групп.



На эту связь между половыми гормонами и стеринами пролили свет еще в 1930—1931 гг. работы Бутенандта с сотрудниками над прегнандиолем [$C_{21}H_{34}(OH)_2$], физиологически неактивным насыщенным алкоголем, выделенным из мочи беременных Мэррианом и являющимся, повидимому, промежуточным соединением от стеринов через желчные кислоты к половым гормонам.

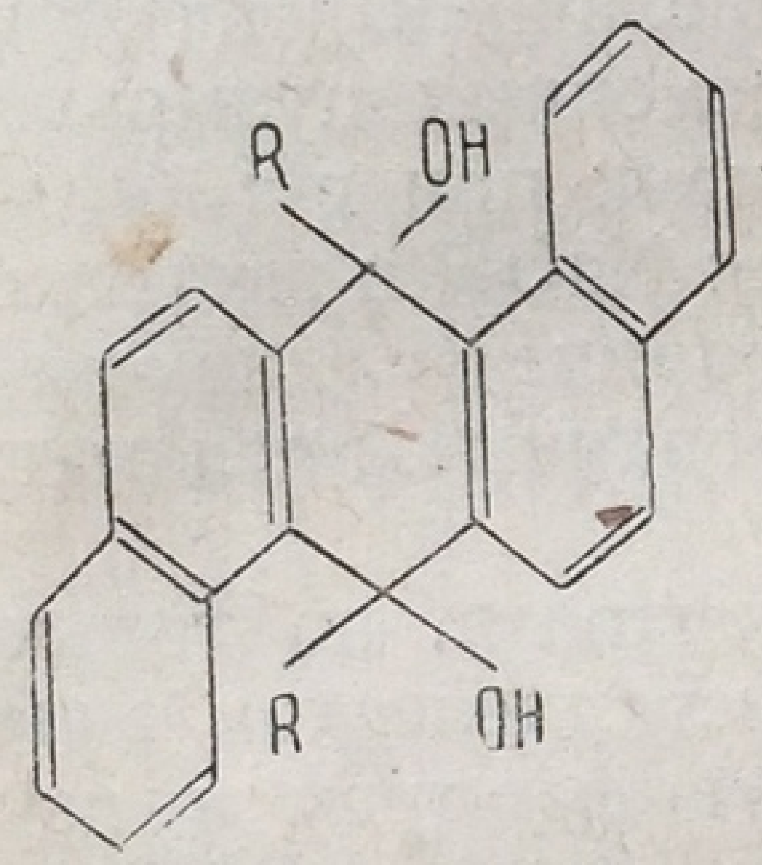
Доддс исследовал на эстрогенное действие ряд стеринов: холестерин, эргостерин, неоэргостерин и витамин D. Два последних оказались активными, т. е. эстрогенные свойства усиливаются в этом ряду со степенью ненасыщенности.

Поскольку химическое строение эстрогенных гормонов было достаточно изучено, были сделаны попытки синтетического их получения. Первые шаги в этом направлении были сделаны Куком и Доддсом с сотрудниками. Исходя из присутствия в молекуле гормона фенантренового ядра, были испробованы на эстрогенное действие более простые группировки этого типа. Сам фенантрен оказался совершенно неактивным, но уже соединение 1-кето—1 : 2 : 3 : 4—тетрагидрофенантрен обладало ясно выраженным эстрогенным действием.



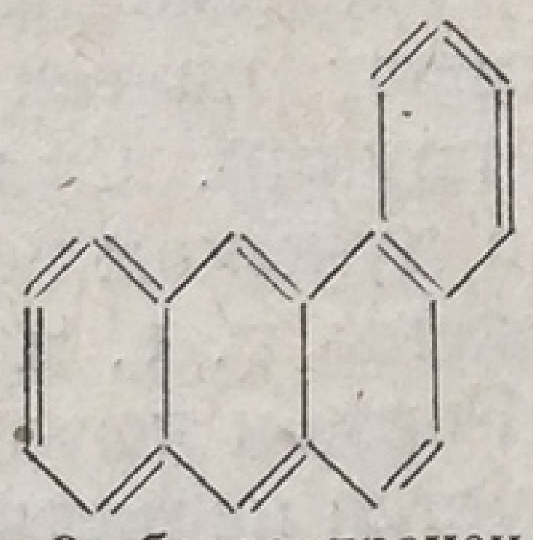
Еще более активной в этом направлении оказалась другая группа соединений, включающая производные 1 : 2 : 5 : 6-дибензантрацена с частично укороченной кольцевой системой и с введенными гидроксильными группами. Молекулы этих соединений симметричны, и каждая половина того же типа 1-кето—1 : 2 : 3 : 4 тетрагидрофенантрена, причем, ставя поочередно в положение R-группы метильные, этильные, пропильные и т. д., авторы получали соединения различной степени активности.

Наивысшей активностью обладало ди-n-пропиловое соединение, оказавшееся во много раз активнее эстриоля по эстрогенному действию; оно вызывало изменение оперения каплуна, который приобретал оперение самки, т. е. это соединение обладало всей совокупностью свойств естественных гормонов.

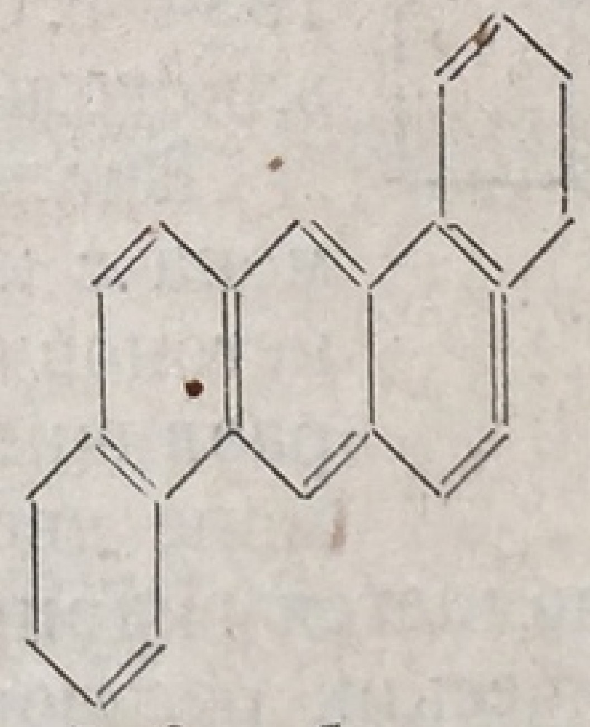


В настоящее время нельзя точно указать группы, обусловливающие активность. Наличие во всех активных соединениях фенатренового ядра еще недостаточно, так как некоторую слабую активность показывают и производные антрацена (например 1-кето—1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 : 8-октагидроантрацен).

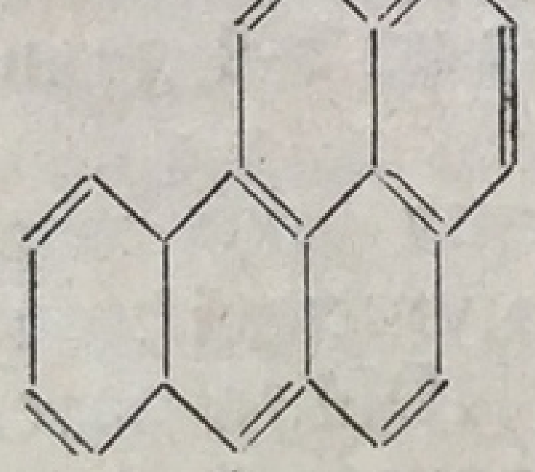
Важным фактором является некоторая степень ненасыщенности в конденсированной углеводной кольцевой системе вместе с наличием кислородных групп.



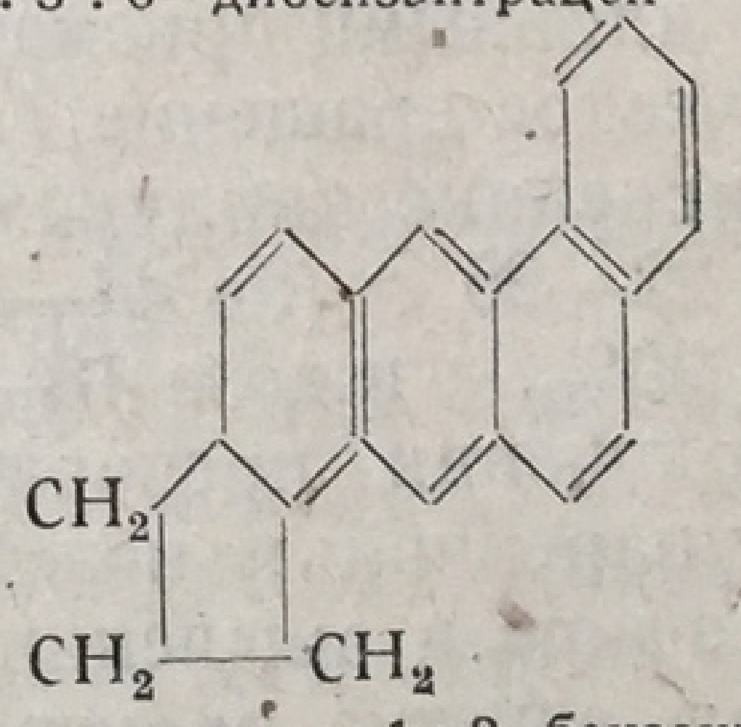
1 : 2—бензантрацен



1 : 2 : 5 : 6—дибензантрацен



1 : 2—бензопирен



5 : 6—циклопентено — 1 : 2 бензантрацен

Интересно отметить, что к этому особому типу соединений принадлежат канцерогенные агенты каменноугольной смолы.

При введении животным они показали себя и эстрогенными, т. е. обладали двойным действием; правда, последнее было выражено хотя и вполне определенно, но слабо; главная же сила этих соединений—канцерогенная.

Мужской половой гормон. Впервые наличие его в тестикулах косвенно показал Бертольд в 1849 г., отметивший после трансплантации тестикул каплуну рост гребня и сережек.

В 1889 г. обратили на себя внимание известные опыты Броун-Секара, испытавшего на себе «омолаживающее» действие экстрактов семенников быка.

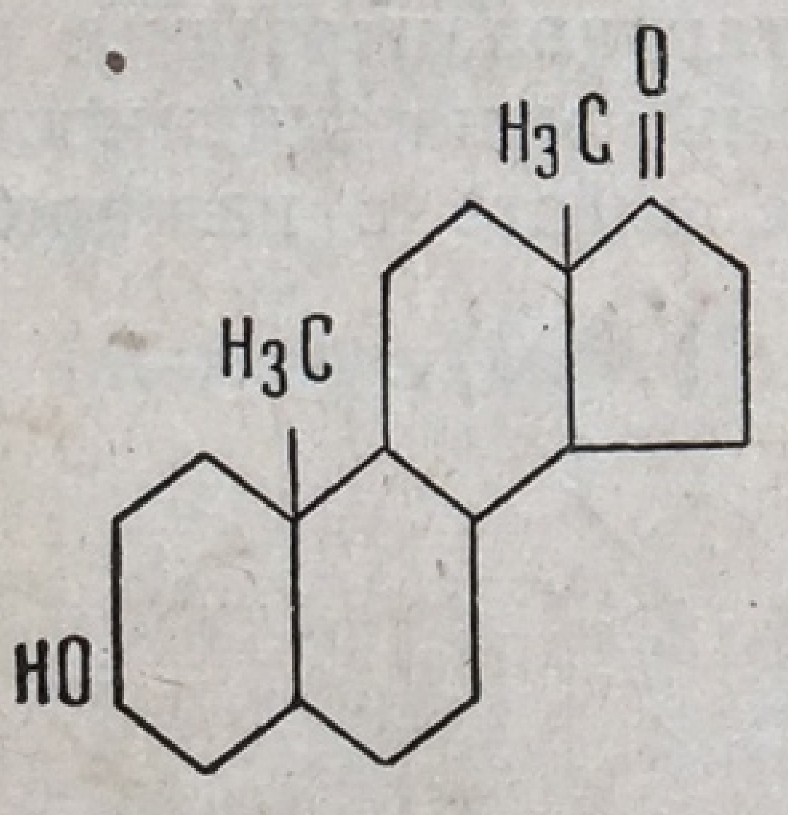
В 1911 и 1920 гг. Пезар введением раздавленных свиных семенников вызвал быстрый рост гребня у каплунов, чем было установлено значение каплунов для тестирования.

В 1927 г. Мак Ги доказал окончательно, что алкогольная вытяжка тестикул быка содержит активное вещество, вызывающее рост гребня. Он показал также, что по упаривании спирта оставшиеся липоиды могут быть введены в виде эмульсии или в масляном растворе, вызывая тот же эффект. Эти опыты были подтверждены многими другими исследователями.

Химическое изучение гормона не могло продвигаться вперед, пока не был найден другой источник его кроме семенников, а именно—было обнаружено присутствие гормона в моче здоровых молодых мужчин (1928—1930).

Присутствие гормона в моче было установлено независимо друг от друга рядом исследователей. Доддс с сотрудниками установили, что гормон может быть получен в виде масла и обладает химическими свойствами, близкими эстрогенному гормону; что он стоек к омылению щелочами $[Ba(OH)_2]$ и кроме роста гребня вызывает также увеличение семенных пузырьков у крыс. По Функу гормон получался экстракцией мочи при $pH = 4,0$—$4,5$ хлороформом. По отгонке $CHCl_3$ экстракт омылялся $NaOH$ и экстрагировался эфиром, по удалении которого остаток растворялся в оливковом масле. В результате получались сильно концентрированные препараты без побочного токсического действия.

Были предложены различные методы очистки препарата, но только Бутенандту в 1931 г. удалось получить гормон в кристаллическом виде. Однако установить окончательную формулу и изучить химические свойства этого соединения, которое он назвал андростерон, он смог лишь в 1934 г. Это—насыщенное соединение, обладающее алкогольным и кетонным характером ($C_{19}H_{30}O_2$).

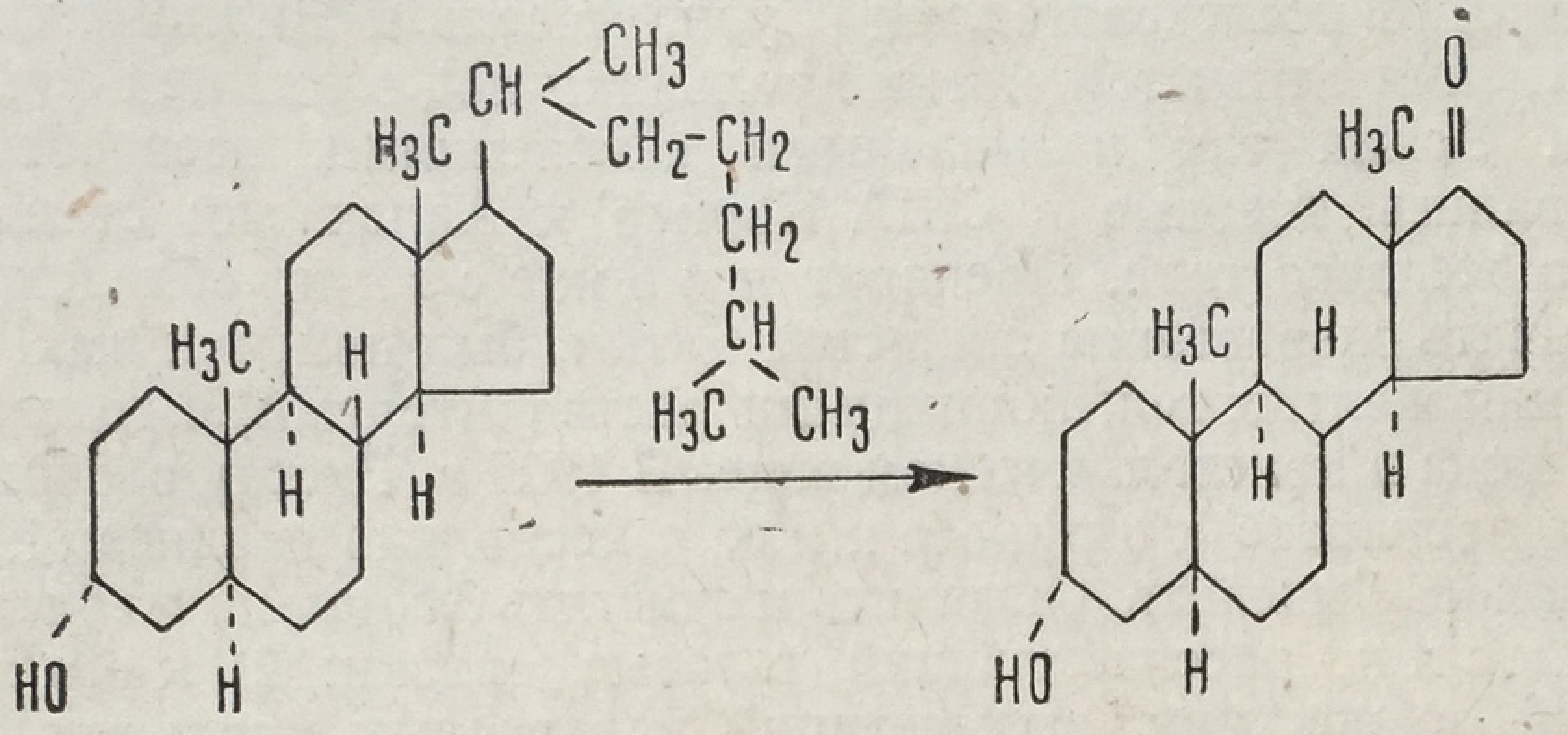


Вполне очевидно сходство мужского полового гормона с женским: оба они имеют на тех же местах кетоновую и гидроксильную группу. Существенным различием является то, что в мужском половом гормоне двойные связи уничтожены, т. е. мужской половой гормон является гидрированным эстроном. Гормон легко растворим во всех органических растворителях, кристаллизуется перистыми листочками или длинными призматическими иглами. Температура плавления—178°, оптическое вращение $(\alpha)^{20^\circ} = +93^3$.

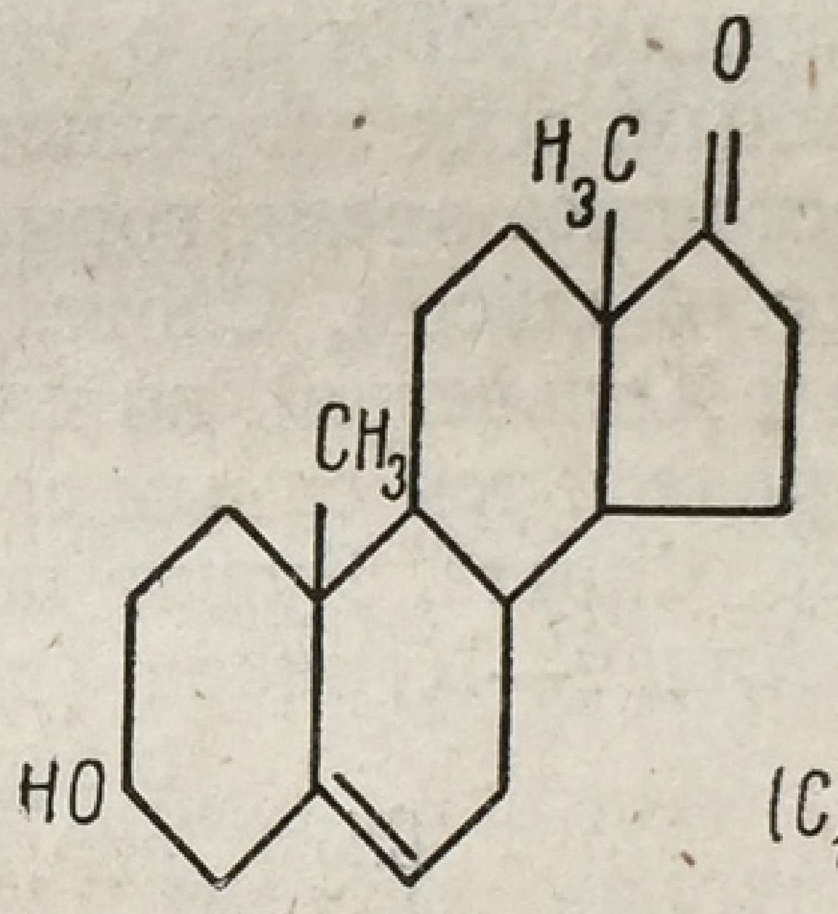
Инъицирование каплунам 2 раза в день в течение 4 дней андростерона в дозе 22—25 γ (по 44—50 γ в день) вызывает на 5-й день опыта рост гребня на 20%, а в дозе 18—20 γ —на 15%.

При получении препарата Бутенандт исходил из хлороформной вытяжки упаренной и подкисленной (по конго) мужской мочи. По растворении в эфире и омылении эфирной вытяжкой KOH, а затем кислотой дальнейшая очистка производилась на основе фракционированной растворимости баластных веществ в смесях органических растворителей. Наконец, после получения оксима (при обработке уже очищенного вещества гидроксиламином) и расщеплении его, возгонки и последующей кристаллизации из разбавленного ацетона получен кристаллический андростерон. Выход 20—30 мг из 100 л мочи.

Строение андростерона подтверждено работами швейцарских исследователей во главе с Ружичка. Они смогли путем окислительного отщепления от эпидигидрохолестерина получить 3-эпиоксиэтиоаллохоланон (17), который химически и физиологически оказался идентичным андростерону.

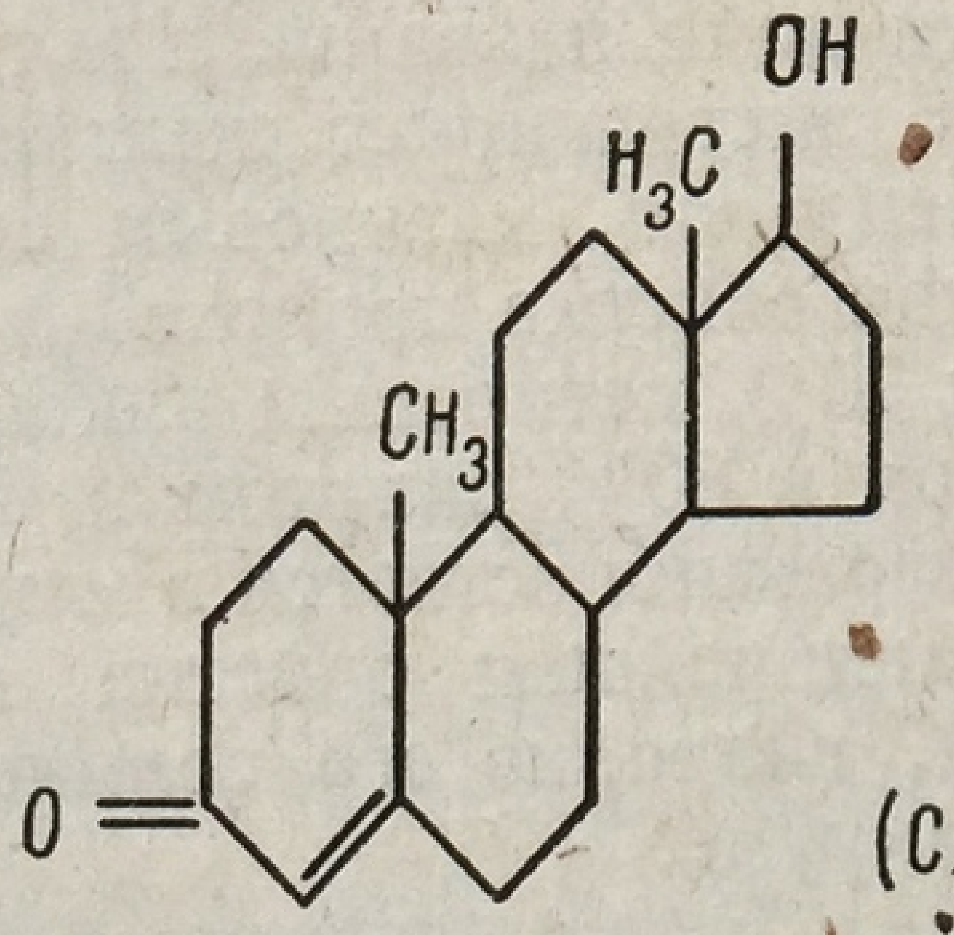


Вскоре Бутенандту же удалось выделить из мужской мочи еще одно кристаллическое соединение со свойствами мужского полового гормона— трансдегидроандростерон; это ненасыщенный оксикетон, содержащий на 2 атома водорода меньше, чем андростерон и обладающий 32—33% его активности.



$(C_{19}H_{28}O_2)$

Кроме того недавно (1935) Давид, Дингеманзе, Фрейд и Лакер выделили из семенников рогатого скота в кристаллическом виде чрезвычайно активное вещество, которое не только в 6—7 раз действует сильнее, чем андростерон, на рост гребня каплуна, но также вызывает соответствующие изменения полового тракта (в опытах на крысах), т. е. обладает наиболее полным действием мужского полового гормона из всех до сих пор выделенных. Это—тестостерон.



androsten-3-on-17-ol

тестостерон

$(C_{19}H_{28}O_2)$

Исходя из трансдегидроандростерона, полученного из холестерина, Ружичке удалось синтезировать и тестостерон.

Таким образом, если причислить к этой группе еще адреностерон, выделенный Рейхштейном из концентратов кортина, то мы имеем в настоящее время 4 соединения со свойствами мужского полового гормона.

После того как была установлена формула тестостерона, выяснилось, что наиболее активные представители половых гормонов—эстрадиоль и тестостерон различаются только группой CH_4 и, повидимому, через некоторое промежуточное соединение тестостерон может перейти в организме в эстрадиоль.

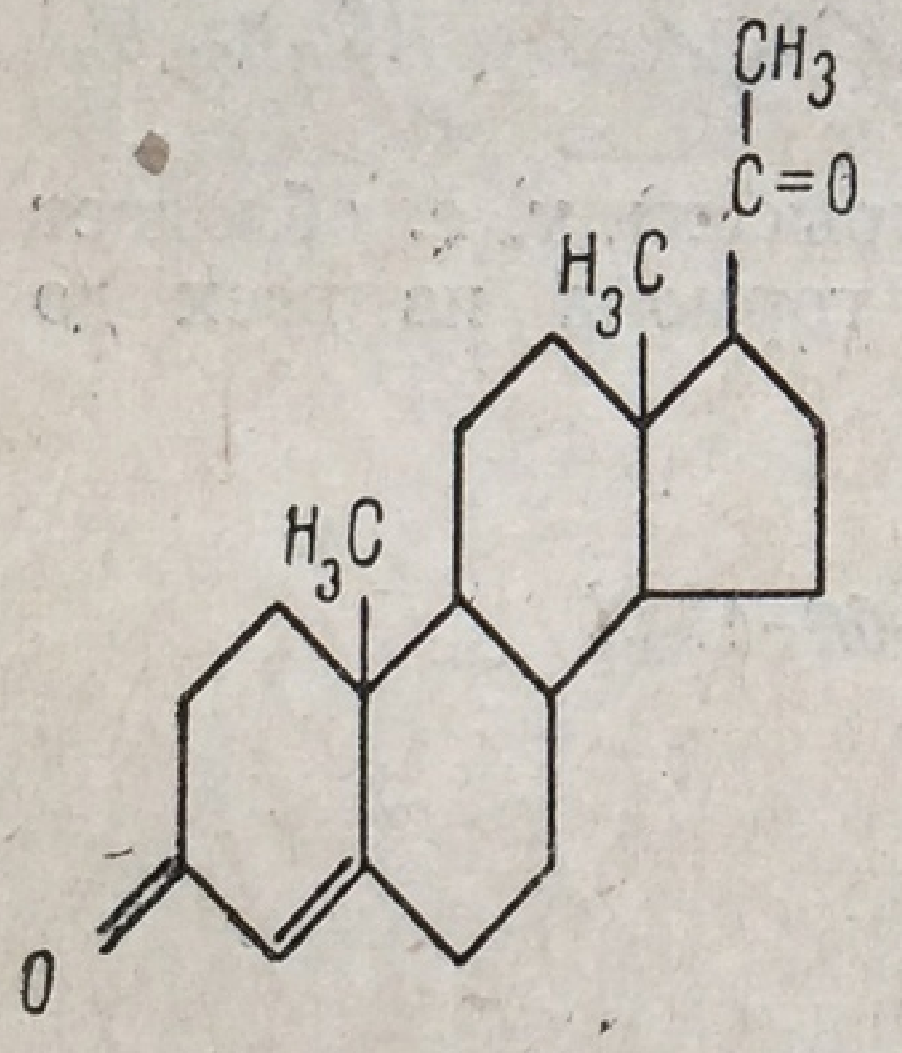
За то, что подобные превращения возможны, говорят последние работы Цондека и др., нашедших в моче жеребца огромные количества фолликулярного гормона.

Гормон желтого тела (гормон беременности, корпорин, прожестин). Впервые предположение о самостоятельной гормональной функции желтого тела было высказано Пренаном в 1898 г., а доказано Френкелем и французскими исследователями (Буэн, Ансель и Виллименом), изучавшими изменения слизистой матки крольчихи под влиянием функции желтого тела. Этими так называемыми изменениями псевдобеременности воспользовались впервые в США Корнер и Аллен для стандартизации экстрактов желтого тела. Препарат прожестин, обладающий свойством вызывать разрастание слизистой матки, был получен ими путем экстрагирования желтых тел липоидными растворителями, в достаточно очищенном и даже в кристаллическом виде. В 1927 г. Гиссау сообщил о полученном им препарате корпорине, а несколько позднее (1932) о том, что ему удалось выделить, разделить и очистить 3 гормона из желтого тела: 1) релаксин, расслабляющий тазовые связки; 2) корпорин—идентичный прожестину, вызывающий у взрослых крольчих, кастрированных во время течки, псевдобеременность, и 3) гормон, вызывающий образование слизи во влагалище. Однако насколько можно судить по последним работам о гормоне желтого тела гормоны 1 и 3 являются не чем иным, как загрязнениями прожестина.

В настоящее время гормон не только получен в кристаллическом виде (в 1934 г. Фельсом, Слотта, Рушигом и одновременно Бутенандтом, Вестфалем и Хольвегом), но и изучено его строение, установлена его стериновая природа и тем самым его связь с половыми гормонами.

Фельс, Слотта, Рушиг исходили из сырых экстрактов, полученных по методу Аллен—Корнера (переводом остатков от спиртовой экстракции в эфир, из которого ацетоном осаждались фосфатиды), и вели дальнейшую очистку экстракта после отгонки растворителя на основании различной растворимости активных начал и сопровождающих загрязнений в различных липоидных растворителях. Полученному ими кристаллическому соединению они дали название лютеостерон.

Бутенандт экстрагирует желтые тела последовательно бензолом, метиловым спиртом и эфиром. Частичная очистка происходит при распределении между 70% метиловым алкоголем и петролейным эфиром и 80% спиртом и бензолом, причем активная фракция остается в метиловом спирте и бензоле. Дальнейшая очистка ведется через семикарбазид, гидролиз его соляной кислотой и дальнейшей возгонкой в высоком вакууме.



Прожестрон

Гормон желтого тела, для которого установлено название прожестрон, как и все половые гормоны, представляет собой кетон и даже дикетон формулы $C_{21}H_{30}O_2$; существует в двух изомерных формах: α—с точкой плавления 128,5° и β—с точкой плавления 121°; стабилен в отношении нагрева, кислот и щелочей.

Бутенандту удалось подтвердить правильность установленной формулы, получив препарат синтетически из стигмастерина (стерин, выделенный Фернхольцем из соевых бобов).

Полученный синтетический гормон по физиологической активности лишь незначительно ниже натурального гормона. Наряду с активным гормоном—дикетоном—из желтого тела был выделен физиологически неактивный оксикетон $C_{21}H_{34}O_2$, являющийся сопровождающим гормон веществом, аналогично тому как прегнандиоль является характерным спутником эстрогенного гормона. Бутенандт назвал этот оксикетон прегнанолоном, предположив его химическое сходство с прегнандиолем, с одной стороны, и гормоном желтого тела—с другой. Действительно, ему удалось получить гормон желтого тела из прегнандиоля.

Плацентарные гормоны. Из ацетонового экстракта человеческой плаценты Коллипом выделены три активных фракции: 1) нерастворимый в эфире и растворимый в воде и спирту эмменин, сильно активный при оральном применении и вызывающий течку у неполовозрелых самок крыс, но слабо активный в опыте на взрослых кастрированных животных. Броун (в лаборатории Коллипа) получил эмменин в кристаллическом виде, установил для него формулу $C_{18}H_{24}O_3$ и определил его строение как идентичное тригидроксиэстрину; 2) эфирно-растворимая эстрогенная фракция оказалась идентичной кетооксиэстрину; 3) нерастворимая в алкоголе фракция содержит гормон, подобный (гонадотропному) половому гормону передней доли гипофиза (APL). Коллип считает этот гормон физиологически идентичным столь же высокоочищенным экстрактам из крови или каких-либо тканей беременных женщин. Он не может замещать морфогенетического и трофического действия гипофизарного гормона: даже при введении огромных доз в течение нескольких недель и произведенной таким образом гипертрофии яичников он все же не вызывает лютеинизации.

ТИПЫ ГОРМОНОВ И ИХ ГЕНЕЗ

Проф. О. А. Степпун (Москва)

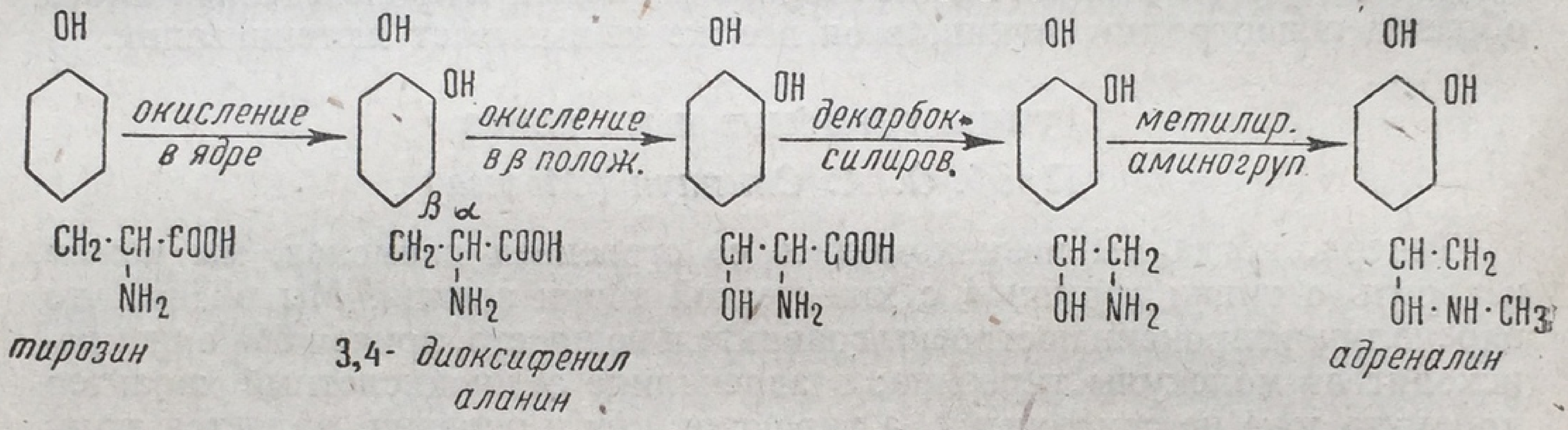
Теперь, когда мы познакомились со строением гормонов, мы можем говорить о типах гормонов с химической точки зрения. Мы видим, что адреналин и тироксин построены сравнительно просто, причем оба они происходят от молекулы тирозина; в адреналине аминокислотный характер продукта уже не сохранился, а тироксин, как и тирозин, является замещенным в β-положении аланином.

Эти гормоны по их генезу можно назвать гормонами аминокислотного типа. Инсулин представляет собой сложное вещество, построенное, повидимому, из ряда аминокислот типа альбумоз или белка; к этой же категории относятся пролан и тиреотропный гормон. Этот тип гормонов можно назвать полипептидным типом. Наконец, три или, может быть, четыре гормона имеют отношение к молекуле холестерина и потому относятся к гормонам липидного типа.

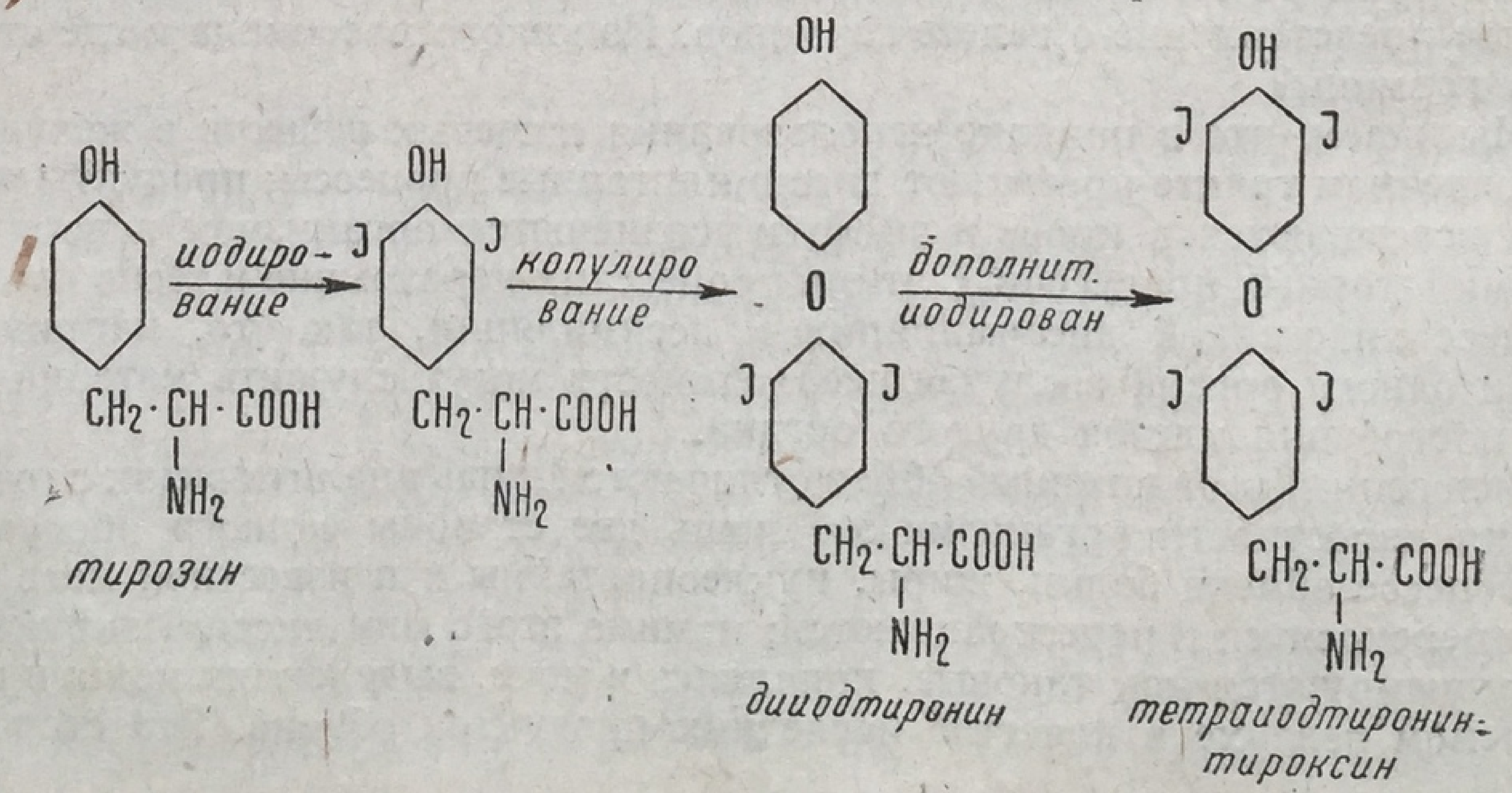
На примере этих гормонов мы можем составить себе вполне определенное представление о генезе гормонов. Из какого материала и где строятся гормоны?

Мы знаем, что в порядке использования пищевых веществ в желудочно-кишечном тракте протекают диссимиляторные процессы; продукты распада всасываются в кровь и лимфу и усваиваются организмом в порядке ассимиляторных процессов. С этими процессами неразрывно и тесно связан процесс эндогенной диссимиляции и ассимиляции, так что, например, белки одного органа в случае необходимости могут служить материалом для построения клеток другого органа.

Экзогенный и эндогенный обмен отличаются лишь аналитически; с точки зрения целостности организма это лишь две стороны единого процесса. В процессе обмена белки, жиры, нуклеопротеины и в известной мере сахара переносятся и перестраиваются; помимо этого они диссимилируются и ликвидируются как таковые, появляясь в моче, выделениях кожи и выдыхаемом воздухе в качестве последних продуктов обмена. Эта сторона обмена всегда связана с деградацией молекулы вплоть до CO_2, H_2O, мочевины, мочевой кислоты и т. д.; она протекает в рамках определенных законов «окисления» для каждого из перечисленных веществ, в большинстве случаев нам известных. Всякую перестройку веществ мы рассматриваем как синтез. Если мы, например, знаем, что в организме ребенка происходит рост любого органа или волос и ногтей только за счет белков молока матери или превращение туловищной мускулатуры лосося в период нереста в огромные молоки (Мишер), то эти процессы иначе как синтезом назвать нельзя. Так, одна молекула аминокислоты аланина ликвидируется путем дезаминирования и окисления и частички ее мы встретим в моче, выделяемой воде и углекислоте; другая—идет на построение белка того или иного органа; одна молекула выпитой воды просто уходит в мочу, другая распадается на кислород и водород, давая начало окислительно-восстановительным процессам. На путях такого синтеза происходит и образование гормонов, на что указывает нам их химическое строение. Так, адреналин определенно связывается с молекулой тирозина. Тирозин—аминокислота, появляющаяся в межуточном белковом обмене как продукт дезинтеграции белка. Часть тирозина ликвидируется как аминокислота, часть, может быть, идет на синтез нового белка в каком-нибудь определенном месте, а часть активно удерживается надпочечником и превращается в адреналин. Теоретический путь показывают следующие формулы:


OH
CH2·CH·COOH
NH2
тирозин
окисление в ядре
OH
OH
β α
CH2·CH·COOH
NH2
3,4- диоксифенил аланин
окисление в β полож.
OH
OH
CH·CH·COOH
OH NH2
декарбоксилиров.
OH
OH
CH·CH2
OH NH2
метилир. аминогруп
OH
OH
CH·CH2
OH·NH·CH3
адреналин

Если это верно, что пока является более или менее правдоподобным предположением, то по отношению к адреналину тирозин будет играть роль генетической молекулы. Если на деле, может быть, адреналин строится и не из тирозина, то во всяком случае из какого-то промежуточного продукта обмена, так как никаких других исходных веществ—генетических молекул—в распоряжении организма не имеется. Что касается тироксина, то построение его из тирозина весьма вероятно, тем более что в самой щитовидной железе найдено предположительное промежуточное вещество—дииодитирозин. Схематический путь построения:


OH
CH2·CH·COOH
NH2
тирозин
иодирование
OH
J
J
CH2·CH·COOH
NH2
копулирование
OH
O
J
J
CH2·CH·COOH
NH2
дииодтиронин
дополнит. иодирован
OH
J
J
O
J
J
CH2·CH·COOH
NH2
тетраиодтиронин=тироксин

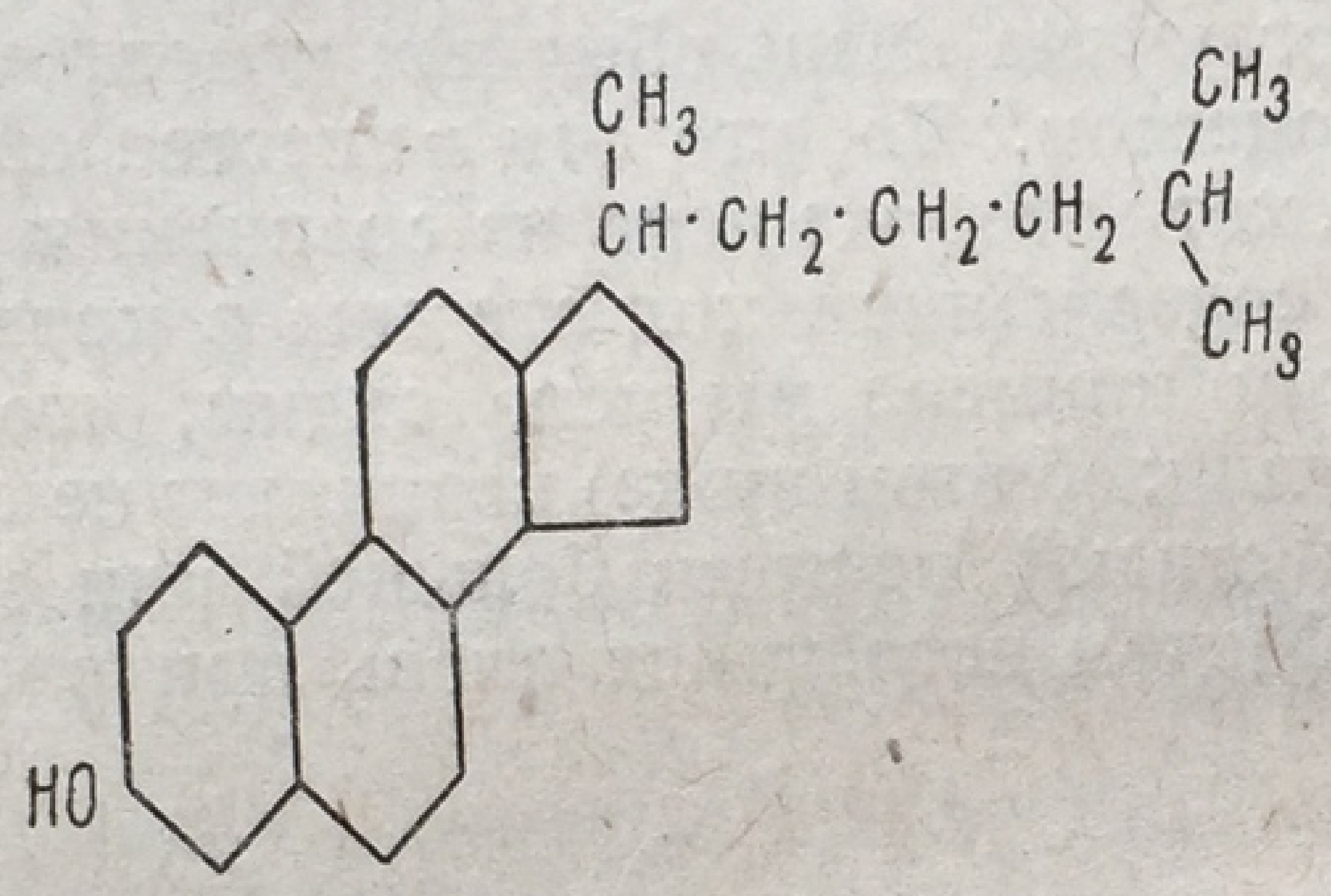
Таким образом для тироксина тирозин является генетической молекулой.

Еще интереснее с этой точки зрения построение женского и мужского полового гормона из молекулы холестерина, которая, с другой стороны, служит генетической молекулой для другого рода веществ—желчных кислот.

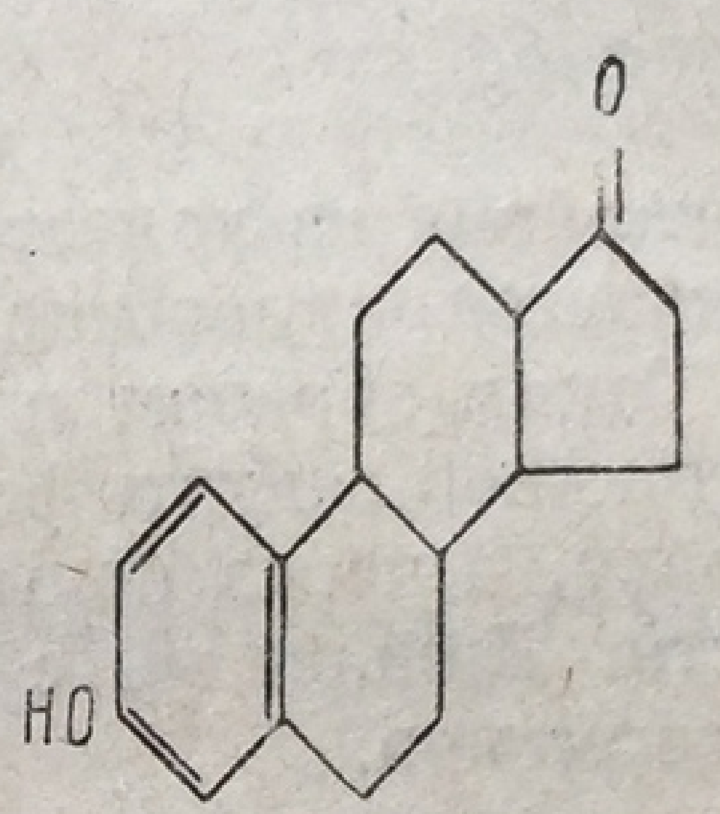
Если мы всмотримся в приведенные схематические формулы копростерина, холановой кислоты и фолликулина, то сродство этих трех соединений обнаруживается в полной мере: изменения разыгрываются главным образом в боковой цепи.

Таким образом генетической молекулой для фолликулина является холестерин.

Таким образом совершенно ясно (мы ограничиваемся приведенными примерами), что источником образования гормона в железе служат продукты межуточного обмена. Но так как гормоны специфичны для каждой эндокринной железы, то, повидимому, сами железы и служат местом их образования из генетических молекул. При этом физиологически неактивные вещества превращаются в вещества предельной физиологической активности.



Копростерин



фолликулярный гормон

Неактивными являются генетические молекулы, т. е. продукты межуточного обмена, из которых образуется гормон. До сих пор еще не наблюдалось, чтобы сам промежуточный продукт обмена являлся гормоном; последний строится в железе путем специального синтеза, путем переработки генетической молекулы.

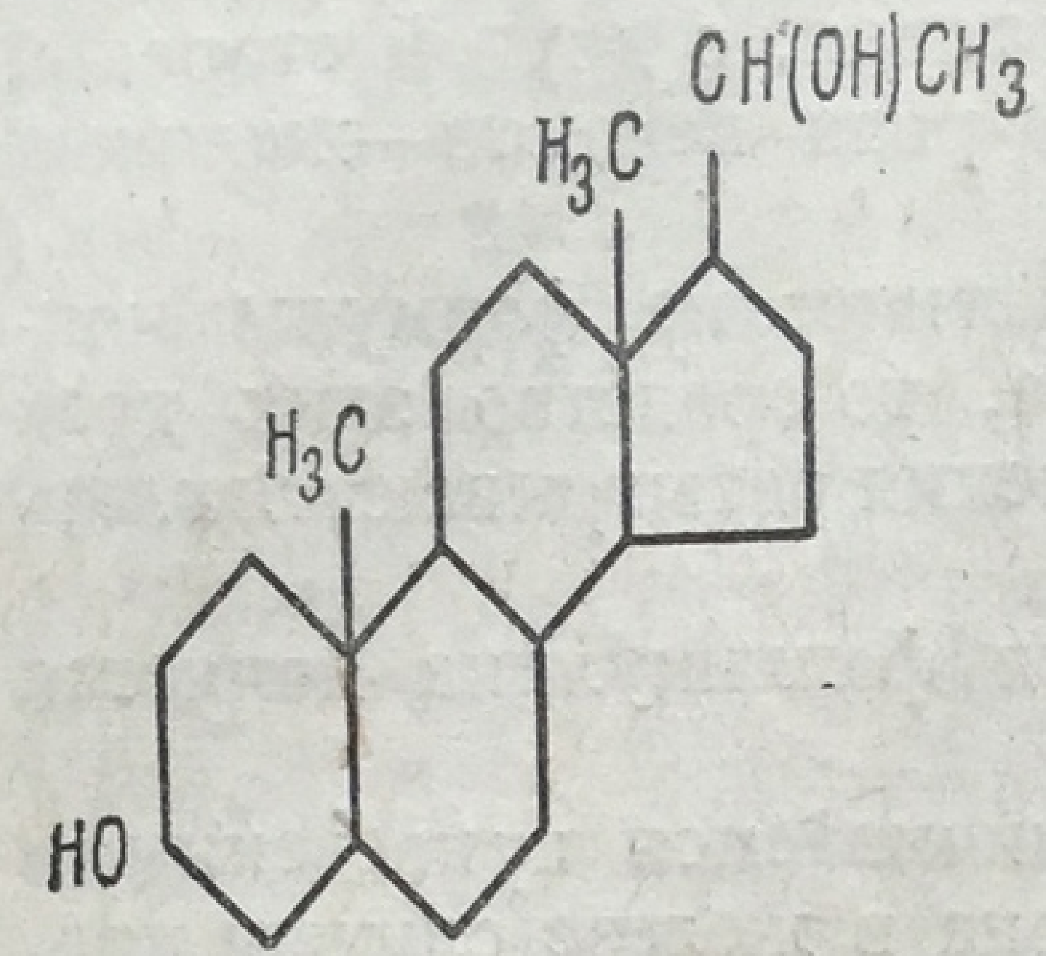
Это и понятно, ибо обменные процессы служат энергетическим, калористическим и пластическим целям, и было бы странно, если бы это специальное использование материала прерывалось возникновением высокоактивных веществ, не имеющих к этому основному никакого отношения.

Стадии образования гормона

Гормоны, повидимому, возникают из своих генетических молекул не спонтанно, не сразу, а проходят ряд стадий, причем промежуточные продукты на путях образования гормона являются уже веществами большей или меньшей физиологической активности. Возрастающая активность стадий при образовании, например, тироксина видна на опыте метаморфоза головастиков. Так, дииодтирозин действует слабее, чем дииодтиронин, а последний слабее, чем тироксин.

Бутенандту удалось выделить из мочи беременных вещество, родственное холестерину и фолликулярному гормону и названное прегнандиолем.

Прегнандиоль физиологически еще не активен, но является промежуточным продуктом между холестерином и фолликулином, представляя первую фазу преобразования молекулы холестерина. Характерным является то, что боковая цепь у прегнандиоля значительно короче, чем у холестерина.



Прегнандиоль

У фолликулина эта боковая цепь сократилась до минимума и превратилась в группу C=O.

Вещество Мэрриана, которое на том же тесте оказывается активным, но значительно менее активным, чем фолликулин, является гидратом фолликулина. Вещество Швенк-Гильдебрандса в 3 раза активнее фолликулина, легко из него образуется гидрированием группы C=O и переходом ее в CH—OH, что является для организма очень обычным и повторяющимся процессом. То, что эти вещества образуются и в организме из холестерина, хотя это уже ясно из сравнения формул, подтверждается и повышенным содержанием холестерина в крови беременных. Таким образом и на этом примере мы ясно видим, что гормон (если за таковой считать фолликулин; об этом ниже) возникает не спонтанно, не сразу, а через целый ряд стадий веществ большей или меньшей активности. Дальше мы с этим фактом встретимся вновь при рассмотрении паргормонов.

Множественность равнонаправленных гормонов

На примере фолликулина, химия которого разработана чрезвычайно тщательно, мы видим, что здесь нельзя говорить об одном определенном веществе как фолликулярном гормоне: существует целый ряд фолликулярных гормонов, как существует, повидимому, целый ряд тиреоидных гормонов.

В отношении адреналина имеются указания, что известной нам формулой не исчерпываются гормоны мозгового слоя надпочечников, действующих на симпатическую нервную систему.

Интересно, что животные, длительно подготавливаемые инъекциями некоторых гормонов, делаются в конце концов невосприимчивыми к ним. Коллип объясняет этот эффект нарастанием количества антигормона в организме подготавливаемого животного. На этом вопросе мы дальше остановимся подробнее. Оказывается, что молодые крысы, делающиеся при длительном введении невосприимчивыми к плацентарному пролану, сохраняют реактивную способность к гонадотропным экстрактам гипофиза и обратно. Этим экспериментом доказывается, что проланы из плаценты и гипофиза различны, а в фармакологическом эксперименте на инфантильных мышах мы качественной разницы не видим и считаем оба пролана качественно равноценными.

Гормоны в моче и форма выделения гормона

Образование гормона через ряд стадий или, лучше сказать, образование целого ряда равнонаправленных гормонов заканчивается ликвидацией их. Весь этот цикл превращений мы называем судьбой гормона. Мы знаем, что тироксин выделяется через желчь и кишечник, частично с мочой; адреналин окисляется и разрушается как активное вещество в кровяном токе; фолликулярный и тестикулярный гормон выделяется с мочой.

Однако возникло сомнение в том, что фолликулины, которые мы извлекаем из мочи, являются теми гормонами, которые выполняют свою физиологическую роль в эндогенной жизни организма. Сомнение это тем более законно, что мочевой фолликулин с боковой цепью $C{=}O$ клинически себя очень мало оправдал и для получения лечебного эффекта требуются несообразно большие дозы. Позволительно думать, что мочевые фолликулины являются лишь обломками истинного гормона. Нам известно, что почти все выделяемые с мочой вещества претерпевают перед выделением особую перестройку: креатин перед выделением ангидризируется и превращается в креатинин; аммиак, соединяясь с углекислотой, превращается в мочевину; пуриновые основания, окисляясь, превращаются в мочевую кислоту. Вещества, образовавшиеся в результате превращения, являются лишь формой выделения исходных веществ. Поэтому можно предполагать, что мочевые фолликулины являются тоже лишь формой выделения истинного гормона или гормонов, несущих специфические функции в клетках организма.

Интересно отметить, что мочевой пролан также не является идентичным пролану, полученному из гипофиза. Потому моча является хотя и очень дешевым сырьем, но сомнительным источником для получения подлинных гормонов.

Ценность химически индивидуальных гормонов, выделенных из сырья

Вследствие множественности равнонаправленных гормонов является сомнительной тенденция применения одного изолированного гормона, даже в индивидуальном химически чистом виде. С другой стороны, нет никаких оснований один из ряда равнонаправленных гормонов предпочитать другому. Индивидуализация имеет огромное значение в вопросе о структуре гормонов, но клиническое применение чистых гормонов себя не оправдало. Тироксин применяют менее охотно, чем просто сушеную щитовидную железу; кристаллический женский и мужской половой гормон—менее охотно, чем полноценные суммарные препараты. Во-первых, в полноценных, но свободных от баласта препаратах мы имеем сумму находящихся в железе гормонов, а не один только из гормонов. В лечебном препарате необычайно ценно иметь такое соотношение гормонов, какое свойственно самой железе,—это определяет «физиологичность» терапии. Во-вторых, при получении химически индивидуальных гормонов сырье обрабатывается при помощи таких энергичных химических операций, которые едва ли могут быть безразличны для тонкой структуры гормонов; при этом может измениться строение гормона, и если даже он будет физиологически активен, то иногда может считаться артефактом.

Пока наиболее активным веществом, выделенным из щитовидной железы, был тироксин, но если вспомнить метод его получения, то возникает сомнение в нативности тироксина, тем более что Видман не обнаружил его в кровяном токе. Только соблюдая большую осторожность и бережность по отношению к сырью, избегая высоких температур и воздействия сильных химических реагентов, мы можем обеспечить нативность гормона. Известно, как разрушительно, например, влияет одно лишь нагревание на пролан, тиреотропный гормон и инсулин; известно, как кислоты и щелочи разрушают гормональную активность ряда препаратов. Абдергальден предполагает, что адреналин и тироксин являются лишь активной боковой цепочкой более сложной молекулы гормона. Очень яркой иллюстрацией этой мысли является известный пример из растительного мира. В наперстянке имеется сложное соединение активного глюкозида дигитоксина с таннином. Нативные экстракты из данного растения содержат дигитанноиды, которые обладают терапевтически рядом преимуществ перед химически чистым веществом, выделенным из наперстянки,— дигитоксином. Примененные при получении кристаллического препарата дигитоксина химические манипуляции совершенно изменяют свойства дигитанноида, хотя активность дигитоксина очень велика. Дальнейшая химическая обработка дигитоксина вызывает расщепление его молекулы на молекулы сахара и дигиталигенина, который тоже еще физиологически активен, но уже совершенно не похож на дигитанноид, «не физиологичен». Вот почему и в эндокринологии может стоять принципиальный вопрос (поставленный при обработке препаратов из растительной клетки) о сугубой осторожности при химической обработке сырья для получения активных препаратов и о предпочтении в иных случаях очищенных от баласта и, конечно, стандартизованных на определенный биологический эффект экстрактов или сухих препаратов перед кристаллическими химически чистыми препаратами, нативность которых находится под сомнением.

Оппенгеймер считает, что «баласт» является «коллоидным носителем» специфических свойств гормона, и потому, например, активный инсулин— не химически индивидуальное вещество, а коллоидная система, неактивный протеин в системе с неактивной пептидной цепочкой. Комбинация обоих дает активное вещество. Эта точка зрения оправдывается в ферментологии и иммунологии: при очистке ферментов активность увеличивается до определенного предела и исчезает спонтанно на определенной стадии «чистоты», т. е. при отсутствии баласта. То же явление известно в отношении токсинов.

Оценка метода получения гормонов из сырья.

Когда мы разными способами получаем гормональный препарат того же названия, потому что он себя на одном биологическом тесте качественно (но, конечно, не всегда количественно) одинаково проявляет, то нет совершенно никакой уверенности, что полученные препараты химически, а в иных случаях и биологически идентичны. Если мы, например, двумя различными способами получаем «фолликулярный гормон» из мочи, то один раз у нас может преобладать фолликулин в истинном значении слова, а другой раз вещество Мэрриана (гидратная форма фолликулина). Химически это будут различные препараты, но и биологически они будут разниться: мы знаем, что на тесте вызывания течки фолликулин активнее вещества Мэрриана, в отношении же раскрытия влагалища вещество Мэрриана активнее фолликулина. Таким образом в данном случае мы имеем химически два различных препарата, которые сравниваются условно на основании вызываемого ими одинакового биологического эффекта. Другими словами, не всегда один биологический тест дает материал для исчерпывающего сравнения двух различных химических методов.

Действие адреналина и его производных всегда направлено на симпатическую нервную систему и ее окончания, но, как известно, адреналин центрально действует и на блуждающий нерв (эффект вагус-пульса). Для чистого адреналина эти соотношения «симпатикус» и «вагус-эффекта» и длительности действия, т. е. фактическая быстрота разрушения его в кровяном токе, при прочих равных условиях весьма постоянны. Но оценивая разные препараты из мозгового слоя надпочечников, приходится принимать во внимание всю сумму действий препарата при его введении, а не только, например, высоту подъема кровяного давления так как, повидимому, химическая структура адреналинов различна. Так, чистый адреналин необычайно легко окисляется, а «адреналин» в «лизате» (см. ниже), повидимому, очень стоек. При пропускании через надпочечники питательной жидкости по Кравкову «адреналин» в промывной жидкости имеет другой, более стойкий характер. Более стойкий характер, а потому и бо́льшую эффективность действия имеют и неочищенные до конца инсулины. Чистый, кристаллический инсулин клинически мало пригоден, так как дает весьма кратковременный эффект. Все это возвращает нас к вопросу о «нативности» препаратов.

ПРЕГОРМОН (ПРОГОРМОН)

Понятие о прегормоне включает в себя разнообразный смысл и требует уточнения. Среди стадий перехода от генетической молекулы к наиболее активному гормональному веществу менее активные стадии можно было бы назвать прегормонами. Например, дииодтирозин—прегормон тироксина, вещество Мэрриана—прегормон фолликулина. Однако такая характеристика прегормона неверна, потому что она должна основываться не только на подробном знании химии гормона, но и стадий его образования. Кроме того, как раз знание химии уничтожает самостоятельность этого понятия. Ведь мы знаем, что большинство химических реакций протекает в одних условиях справа налево, в других—слева направо. Лишь зная эти определенные условия, мы соединяем две стороны уравнения знаком равенства; если же условия неопределенны, то знаком $\rightleftarrows$. В клетке условия не определены, и совершенно несомненно, что если найденные в моче фолликулины являются продуктами жизнедеятельности клетки, то в один момент вещество Мэрриана будет прегормоном фолликулина, в другой, наоборот, фолликулин будет прегормоном вещества Мэрриана. Эта подвижность понятия лишает его стабильности, и потому определять прегормон как одну из неактивных стадий многообразных равнонаправленных гормонов нельзя. Понятие прегормона или прогормона должно строиться, как строится понятие профермента в ферментологии. Прогормон представляет собой находящийся в органическом субстрате неактивный гормон, который под тем или иным воздействием физиологического порядка превращается в активный гормон. Таких механизмов для гормонального вещества мы пока знаем очень мало. Мы знаем, например, что находящийся во многих органах, главным образом в печени, гормон, действующий при злокачественной анемии (биологически объективно оценивается подъемом числа ретикулоцитов у голубей), находится в этих органах в неактивном состоянии и превращается в активное состояние под воздействием на него особого фермента в желудке (фермент Кэстля); мы знаем, что один из тканевых гормонов—гистамин находится в коже в неактивном состоянии и активируется при всяком, даже легком поражении клеток кожи (облучение, тепло, воздействие углекислоты и т. д.); повидимому, существует неизвестный нам фактор, который превращает неактивную форму другого тканевого гормона—холина в активную. В конце концов и вещество коллоида щитовидной железы можно рассматривать как прогормон, превращающийся в гормон под воздействием клеточных протеаз. Этим пока исчерпываются наши скудные сведения о про- или прегормонах.

Активаторы гормонов

Понятие это требует точного отграничения от понятия активации железы, обусловливающей повышенную отдачу ее гормона. Безусловно установленными активаторами являются тиреотропный и гонадотропный (пролан) гормоны передней доли гипофиза. Название «гормон» в данном случае неправильно, и следовало бы просто говорить об активирующем железу веществе. Гормон действует сам и непосредственно, а эти вещества лишь активируют функцию гормоноотдачи или гормонообразования. С этой точки зрения пролан не является собственно гормоном. За последнее время найден целый ряд таких «кринотропных» веществ, химическая природа которых нам неизвестна; мы можем лишь сказать, что либо они сами являются сложными продуктами распада белка, либо вместе с ними выпадают, так как препараты кринотропных веществ дают все реакции альбумоз. Химическое действие кринотропных веществ до сего времени совершенно не изучено; ярче всего выступает их действие на морфологических препаратах железы. Химически в некоторых случаях удается установить в кровяном токе симптомы избыточного функционирования железы (увеличение иода в крови при даче тиреотропного вещества, снижение сахара в крови при даче панкреотропного вещества).

От этого понятия активации железы отграничивается понятие активации гормона. Мы можем иметь дело: 1) со специфической активацией, 2) с неспецифической активацией и 3) с потенцированием одновременного действия двух гормонов. Из работ Цондека мы знаем, какую огромную роль играет ионная среда для действия ферментов, но так как на данном участке в нормальных условиях именно и устанавливается та ионная среда, в которой гормон может действовать (иначе он бы и не действовал), то эти ионы и можно считать специфическими активаторами данного гормона. Однако какие ионы нужны гормону, чтобы на их фоне обнаружить эффект на целом организме, об этом мы знаем очень мало, так как инъекция адреналина на фоне инъекции солей кальция еще не решает вопроса о накоплении ионов кальция в интимных точках приложения действия адреналина (окончания симпатической нервной системы), так же как и эксперименты над действием инкрета щитовидной железы на головастиках на фоне различной кислотности. Тем не менее эти «модельные опыты» (Цондек) убеждают нас в том, что нарушение ионного равновесия может изменить, а иногда извратить действие гормона. Потому нельзя говорить о действии гормона вообще, а лишь при каких-то данных условиях. Пример специфической активации гормона (если только пролан называть гормоном) приводится лишь в последнее время в работах Эванса, который нашел в гипофизе специфическое вещество, активирующее мочевой пролан.

Что касается неспецифических активаторов гормона, то нам известно главным образом из опытов на изолированных органах, а также и на целом организме, что продукты распада белковой молекулы являются активаторами действия гормонов. Это установлено не для всех гормонов, но несомненно, что, например, адреналин на сердце и периферические сосуды действует сильнее, если в питательной жидкости находятся высокомолекулярные обломки белка или даже просто аминокислоты при подготовке протеинотерапией, что, как известно, увеличивает количество продуктов распада в тканях, фолликулин действует (экспериментально на мышах) уже в меньших дозах; на фоне той же протеинотерапии по литературным данным та же доза инсулина дает более сильное падение сахара; значительное усиление действия тканевого гормона гистамина на фоне продуктов белка установлено экспериментально (мы еще к этому вернемся в разделе о лизатах). Так как в организме все время происходит отщепление от белка более или менее высокомолекулярных обломков, то появление их на участках действия гормона, а вместе с тем и организованное участие этих продуктов распада белка в регулировании гормональных механизмов вполне вероятно.

Потенцированное действие двух гормонов является по существу их синергизмом, но синергизм (или антагонизм)—понятие, применяемое для обозначения действия на весь организм, где взаимоотношения необычайно сложны с точки зрения корреляции большинства желез и благодаря включению в механизм общего действия совершенно нам неизвестных элементов. В большинстве случаев этот синергизм (или антагонизм) непрямой. Потенцированием мы называем усиление действия двух факторов, учитываемых в эксперименте, так что сумма половинных доз двух слагаемых действует сильнее, чем доза каждого ингредиента в отдельности. В данном случае не исключена возможность образования нового более активного соединения.

Антигормоны

Понятие «антигормон» требует точной характеристики главным образом потому, что в литературе его название присваивается самым разнообразным механизмам. Нечего говорить о том, что гормональный антагонист, например адреналин, по отношению к инсулину ни в коем случае не может называться антигормоном инсулина. Но и в тех случаях, когда антагонист не носит сам гормонального характера, он ни в коем случае не определяется как антигормон. За последнее время стало, например, известно, что жировые вещества крови, костного мозга, яичников и селезенки действуют против инкрета щитовидной железы. Если даже предположить, что это вызывается содержанием в названных жировых веществах ненасыщенных связей, которые насыщаются иодом тироксина и этим ликвидируют тироксин как гормон, мы все-таки не можем назвать такие вещества иначе, как неспецифическими антагонистами.

Как известно, кровь или сыворотка тиреоидектомированных и овариоэктомированных животных употребляется в качестве лечебного препарата при гиперфункции щитовидной железы и яичников. «Антитиреоидин» и «антиоварин», которые, кстати сказать, себя в эксперименте не оправдали и имеют ограниченное клиническое применение, тоже, конечно, не могут называться антигормонами. Понятно, что в крови находится инкрет щитовидной железы и одновременно, повидимому, неспецифические антагонисты, о которых шла речь выше. Когда я лишаю животное щитовидной железы, кровь его сохраняет только качества антагониста; найдено, например, что жир крови микседематиков особенно богат антагонистическими свойствами против тироксина. Это выявлено и в эксперименте. Таким образом и здесь может итти речь о неспецифическом антагонисте, а не об истинном антигормоне. Что же можно назвать антигормоном в истинном значении этого слова? Антителом называется вещество, появляющееся в кровяном токе после впрыскивания антигена; точно так же антигормон есть вещество, действующее против гормона и появляющееся в кровяном русле при тех же условиях опыта. Соответствующие наблюдения приводятся главным образом в американской литературе (Коллип и сотр.). Приведем пример. Если крыс длительно подготавливать инъекциями тиреотропного гормона, их кровь приобретает свойства задерживать или уничтожать действие тиреотропного гормона у неподготовленных животных. Из сыворотки подготовленных животных получен препарат, содержащий антитиреотропное вещество, свободный от белков сыворотки. Так как гормон постоянно выбрасывается железой в кровяной ток, он и в норме содержит некоторое количество антигормона точно так же, как кровь переболевших той или иной инфекцией содержит специфические антитела. Потому, например, животное, лишенное щитовидной железы (или микседематик), реагирует на введение инкрета щитовидной железы сильнее, чем нормальное. Этот эффект повышенного образования антигормона при длительной подготовке индивида гормоном обнаружен для адреналина (Акимото), в косвенном опыте для пролана (Цондек, Арон, Коллип), для гормона желтого тела (де Фремери и сотр.), для гормона коры надпочечников (Гартман и Винтер). Правда, есть возможность, пока антигормон не выделен в более или менее чистом препарате, механизм этих опытов объяснять иначе. Однако будут или не будут подтверждены эти данные, антигормоном можно назвать лишь вещество, появляющееся в крови при длительной подготовке животного гормоном. В каждом отдельном случае присутствие антигормона в крови надо доказать непосредственным экспериментом.

ТКАНЕВЫЕ ГОРМОНЫ

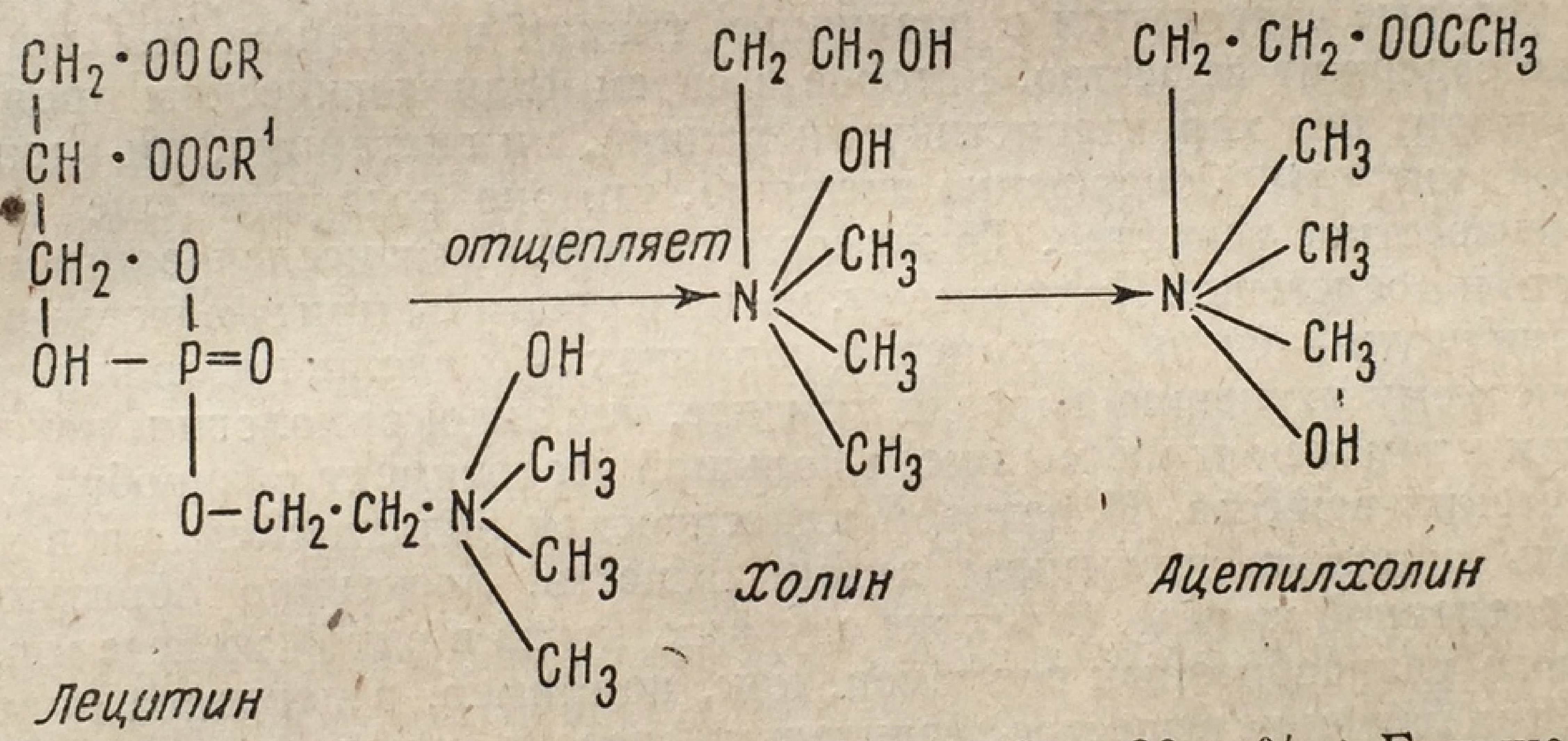
Мы определяли гормоны как физиологический медикамент или как вещества особого назначения, регулирующие функции организма как целого, высоко активные и вырабатываемые железами внутренней секреции. С течением времени, однако, стало ясно, что не только железы внутренней секреции выделяют в кровяной ток какие-то вещества, которые почти во всех отношениях могут быть подведены под понятие гормона. Выявилось, что ткани и органы невнутрисекреторного значения содержат особые вещества, обладающие большой физиологической активностью, регулирующие функции организма как целого, которые, как и гормоны, передаются через кровяной ток.

Было найдено, что раздражение вагуса заставляет сердце отдавать в кровяной ток вещество, действующее на блуждающий нерв: что многие ткани и органы содержат в определенных фракциях прессорное вещество. С другой стороны, экстракты селезенки, печени, легких и др. явно расширяют периферические сосуды; селезенка и отчасти мышцы дают препараты, которые и экспериментально и клинически вызывают расширение коронарных сосудов; работающий в питательной жидкости кишечник отдает в нее вещество, вызывающее перистальтику другого отрезка кишки; экстракты двенадцатиперстной кишки содержат вещества, снижающие искусственную гипергликемию. Штейнах и Габерланд показали, что в мозгу содержатся вещества, повышающие рефлекторную деятельность у лягушек. Экстракты почек вызывают диурез не содержащейся в них мочевиной. Этот список можно было бы значительно расширить. Возможно, что при тщательной проверке добытых данных он и сократится, но основной факт является неоспоримым: не только железы внутренней секреции, но и другие ткани и органы содержат физиологические медикаменты, имеющие большое значение для регулирования функций и жизни организма. Большое сходство характера их действия с действием гормонов позволило назвать их тканевыми гормонами или «паргормонами».

Химическое изучение экстрактов тканей и органов привело к убеждению, что почти во всех тканях и органах мы в большем или меньшем количестве имеем два предельно активных вещества, помимо, конечно, всяких других веществ,—это гистамин и холин (и его ацетильное производное—ацетилхолин), а в гладких и поперечнополосатых мышцах—аденилфосфорную кислоту.

Ацетилхолин является единственным веществом организма с резко выраженным ваготропным характером. Он усиливает перистальтику кишок, расширяет зрачок, расширяет периферические сосуды. Гистамин имеет сложную картину фармакологического действия. Он сужает артериолы и расширяет венулы, вызывает секрецию желудочного сока, в сердце вызывает не только раздражение окончаний блуждающего нерва, но и симпатических нервов, сокращает матку, освобождает адреналин из надпочечников, сокращает бронхиальную мускулатуру и т. д. Основное действие аденилфосфата—снижение тонуса кишечника и расширение сосудов, главным образом коронарных. Мы рассмотрим лишь холин и гистамин как наиболее изученные.

Физиологическая активность этих веществ очень высока и, несомненно, превосходит гормональный эффект. Изолированная матка морской свинки реагирует еще на разведение 1 : 250 000 000 мг гистамина; отрезок кишки регистрирует действие 1 : 100 000; на эфиризированной кишке получается ясное сужение сосудов от 1:100 000; у человека при подкожном введении (расширение сосудов) получается покраснение кожи от разведения 1 : 5 000 000 000 (!). Холин в форме своего ацетильного производного вызывает регистрируемое расширение сосудов еще при 1 : 24 000 000 000 мг. Известно, что холин ацетилируется в стенках кишечника и в качестве ацетилхолина регулирует перистальтику кишок, но, повидимому, и холин и ацетилхолин очень широко распространены в организме накапливаясь в тканях как следствие прямого или рефлекторного раздражения вагуса. Так, кровь содержит 55 мг, мышцы—195 мг, а надпочечники (корковый слой)—215 смг$^{0}/_{00}$ холина.

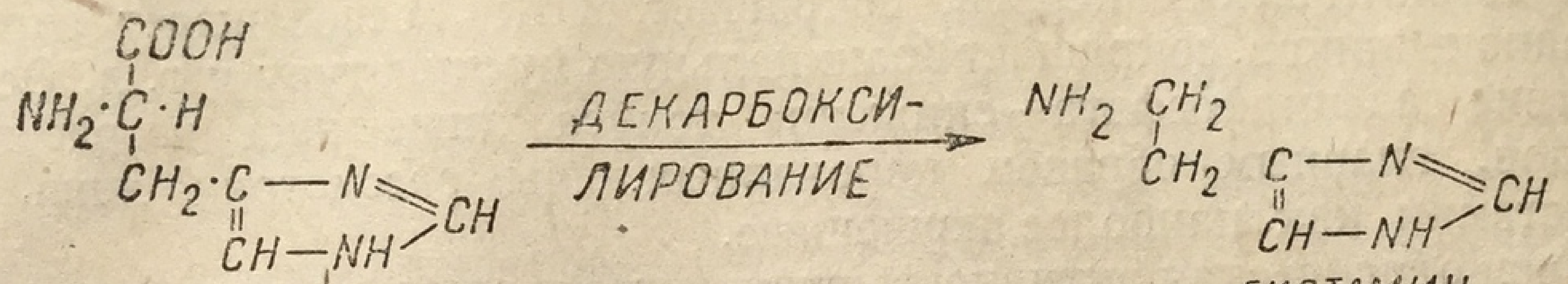


Гистамин содержится в разных органах от 3 до 80 мг$^{0}/_{00}$. Больше всего его в легких, селезенке и коже. Фельдберг и Шильф, основываясь главным образом на работах Льюиса, полагают, что всякое покраснение кожи от раздражения ее термическими, лучевыми, электрическими и химическими факторами влечет за собой и частичное поражение клеток кожи, что связано с появлением свободного гистамина и связанного с этим расширения сосудов.

Что касается происхождения холина, то один из источников стоит вне сомнений—это лецитин. Лецитин содержит глицерин, жирные кислоты, холин и фосфорную кислоту. При гидролизе лецитина отщепляется холин. Холин сам по себе является активным ваготропным веществом, но при ацетилировании он переходит в ацетилхолин, который на некоторых объектах показывает тысячекратную активность холина.

В настоящее время есть основание полагать, что животный организм содержит и другой эфир холина, который в 1 000 раз активнее ацетилхолина. Таким образом к холину относится то, что было выше сказано о гормонах: происхождение из недеятельной генетической молекулы (лецитина) и построение стадий гормонального вещества (в этом случае тканевого гормона) с большей или меньшей активностью.

Гистамин многие авторы склонны производить от аминокислоты гистидина путем декарбоксилирования:



ГИСТИДИН ГИСТАМИН

В анаэробных условиях в кишечнике, особенно при гниении, отщепление группы CO_2 из аминокислоты и переход ее в амин несомненны. Но так как гистамин является, повидимому, продуктом специального процесса во внутриклеточной жизни, мы можем предполагать такой же путь образования гистамина. Возможен, однако, путь образования от аргинина, который и явится тогда генетической молекулой.

Что касается аденозина или аденилфосфата, то, повидимому, его образование связано с обменом нуклеопротеидов, среди продуктов расщепления которых находится аденин.

Конечно, этими нам хорошо известными химическими веществами, которым придается значение тканевых гормонов, никак не исчерпывается список веществ особого назначения, физиологических регуляторов функций, которые содержатся в различных тканях и органах. Мы знаем, что сердце содержит вещество, которое в своем физиологическом проявлении не подходит под характеристику ни холина, ни гистамина, ни аденилфосфорной кислоты. Совершенно очевидно, что оно содержит еще какое-то нам неизвестное вещество. То же согласно новейшим исследованиям можно сказать и о селезенке. Повидимому, мы присутствуем при зарождении новой отрасли науки—учения о тканевых гормонах,—отрасли, которая поддается химическому изучению гораздо труднее, чем эндокринология, потому что в одном и том же органе мы имеем большой ассортимент разнообразнейших химических веществ. И недаром классическая эндокринология в первую очередь занялась изучением химии веществ, элективно образующихся в определенной железе. В тех же случаях, когда в одной железе или части ее много разнообразных гормонов, как, например, в передней доле гипофиза, там изучение вещества значительно отстает от изучения его действия.

Тканевые гормоны известны нам главным образом по действию препаратов и экстрактов из неэндокринного сырья, однако, изучение этого действия привело уже к созданию целого ряда терапевтических препаратов. Достаточно назвать «миоль», выпускаемый под разными названиями у нас и за границей в качестве средства при грудной жабе, «эутонон» из печени—препарат, регулирующий кровоток; «аутоматин» из селезенки, вызывающий усиление перистальтики; у нас «спермолиеноль», расширяющий коронарные сосуды, и т. д. Учение о тканевых гормонах, конечно, никогда по сути дела не станет отделом эндокринологии, но старая эндокринология является произвольно вырванной главой из учения о физиологическом медикаменте, которое в аспекте лечения больного может быть названо органотерапией, а органотерапия не может ограничиваться только животными препаратами, приготовленными из эндокринного сырья.

ВИТАМИНЫ и ГОРМОНЫ

Еще недавно казалось, что вопрос о витаминах относится исключительно к проблеме питания—и не потому, что авитаминозы чем-нибудь принципиально разнятся от нарушений при недостаточном гормональном функционировании организма. Ведь и авитаминоз, и гормональные нарушения проявляются прежде всего в тяжелом нарушении обмена и в поражении нервной системы. Когда при дальнейшем изучении витаминов были найдены и фактор роста, и факторы размножения, то казалось, что границы между понятиями гормона, и витамина стираются, тем более что и минимальные необходимые дозировки гормонов и витаминов приблизительно совпадали. Было совершенно очевидно, что как гормоны, так и витамины активно не производят никаких перестроек в молекулах протоплазмы (этим ведают ферменты при наличии определенной среды). И тем не менее один признак резко разграничивал эти два, казалось, столь близких понятия. Этим признаком было образование гормона клетками самого организма и получение им витаминов в готовом виде из окружающей организм среды, в конечном счете из клеток растительного мира. Этим и определялось место витаминов как «добавочных факторов» в проблеме питания. В настоящее время возможность синтеза витаминов В и С в животном организме вполне доказана (Абдергальден, ди Маттеи). Витамин D образуется и при облучении самого организма в его клетках, чем и объясняется благоприятное действие ультрафиолетовых лучей при рахите. Наконец, витамин А образуется, повидимому, в печени путем окислительного разрыва связей из каротина, причем каротин распадается на два симметрических осколка. Как известно, мы получаем наши белки извне, и из продуктов их распада клетки железы строят гормоны; точно так же и для построения витаминов мы в отдельных нам известных случаях получаем лишь строительный материал, из которого сам организм вырабатывает витамины. Зависимость между гормоно- и витаминообразованием от поступления «генетических молекул» вполне очевидна и зависит в конечном счете от пищи. Но даже и те случаи, когда мы получаем витамин в совершенно готовом виде из пищи, никак не могут быть принципиально противопоставлены механизму накопления гормонов потому, что, например, гормон течки оказался широко распространенным в растительном мире и поступает к нам в совершенно готовом виде; в луке найдены гормоны, соответствующие пролану; наконец, растительный «гормон» роста ауксин (Кёгль) активно накапливается печенью, половыми железами и раковой опухолью из растительного пищевого материала.

Химическое сродство отдельных витаминов и гормонов было бы удивительным, если бы этому химическому сродству не соответствовало определенное функциональное сродство. Было показано, что строение витамина А и фолликулина имеет несомненное сходство и происходят они из молекулы холестерина. Имеются указания, что фактор размножения Е, имеющий, как фолликулин или мужской половой гормон, прямое отношение к сексуальной сфере, имеет также и отношение к молекуле холестерина.

Взаимозависимость между деятельностью инкреторных органов и достаточным поступлением витаминов обнаружена уже давно. Абелин показал, что экспериментальный гипертиреоз и базедова болезнь поддаются лечению диетой, богатой жирорастворимыми витаминами пищи. Витамин А обнаружился как настоящий антагонист тироксина, причем его передозировка ведет к компенсаторному гипертиреоидизму (Такахаши). Щитовидные железы болеющих В-авитаминозом животных содержат пониженное количество гормона щитовидной железы, и они чувствительнее к тироксину, чем нормальные животные; при этом тироксин снимает полиневритические судороги.

Антипеллагрический фактор В, повидимому, функционально связан с мозговым слоем надпочечников и пигментным обменом. К надпочечникам имеет очень близкое отношение и антиполиневритический фактор В. Экстракты надпочечников излечивают у голубей явления В-авитаминоза.

Интересно, что при бери-бери атрофируются все органы кроме надпочечников; наоборот, кора гипертрофируется и отдает в кровь большие количества холестерина.

Витамины А и Е обладают прямыми гонадотропными свойствами. При введении, например, витамина Е инфантильным мышам можно вызвать течку и гипертрофию матки. Интересно отметить, что гипофиз, содержащий гонадотропный гормон, содержит и очень много витамина Е.

Гораздо разительнее взаимозависимость между витамином и инкретом паращитовидных желез. Давно известный факт атрофии паращитовидных желез при рахите, излечиваемом витамином D, получил свое отображение в химии обмена, изменяющегося, в одинаковом направлении от недостатка обоих факторов. Наконец, в прямом опыте удалось излечить паратиреопривную тетанию дачей витамина D. С другой стороны, рахит крыс излечивается и без витамина D дачей гормонального препарата зобной железы—тимокресцина. Витамин D вызывает течку у кастрированных самок. Этих примеров достаточно, чтобы показать, как неразрывно и тесно связано, повидимому, действие гормонов и витаминов. В настоящее время уже ясно, что разделение учения о гормонах и витаминах и помещение витаминов в чуждую эндокринологии главу физиологии питании ничем не оправдано. Однако до сего времени грань между витаминами и гормонами проводится лишь на почве различной специализации знания. В будущем, вероятно, специальность эндокринологов будет расширена и будет заниматься изучением всех «физиологических медикаментов» животного организма—гормонов, тканевых специфических веществ, ферментов и витаминов, т. е. органотерапией в истинном значении этого слова.

ЛИЗАТЫ И ГРАВИДАН

Лизаты

Лизаты как лечебные препараты активной терапии приобрели значительное распространение в СССР, и, конечно, известная клиническая ценность их несомненна. Но что же представляют собой лизаты с биохимической точки зрения? Ткани и органы, из которых изготовляются лизаты, содержат, как известно, белки, жиры, углеводы, нуклеопротеиды, фосфатиды и холестерин, воду и соль, гормоны (в лизатах из желез внутренней секреции), тканевые гормоны (в лизатах из остальных органов) и другие известные и неизвестные вещества, которые удалось изолировать из животного сырья или биологическое действие которых мы знаем.

Большинство из перечисленных веществ и в первую очередь белки, жиры и углеводы построены таким образом, что при гидролизе, т. е. при действии воды их сложные молекулы распадаются на более простые соединения. Так, белки превращаются через ряд промежуточных продуктов (пептоны, полипептиды) в аминокислоты, жиры—в глицерин и жирные кислоты, гликоген—в виноградный сахар и т. д. Таким образом процесс гидролиза является процессом расплавления ткани, разжижения ее. После гидролиза мясная мязга превращается в более или менее прозрачный раствор. В зависимости от способа гидролиза процесс или доходит до своего предела, или останавливается на промежуточных продуктах. Молекула белка, например, или превращается в аминокислоты, входящие в ее состав и их производные, или гидролиз останавливается на стадиях расщепления белка, дающих главным образом высокомолекулярные пептоны и полипептиды.

Приготовление лизатов основывается на гидролитическом распаде именно белковых молекул исходного материала; при этом в зависимости от способа гидролиза в большей или меньшей степени происходит гидролиз и других составных частей мязги. Поскольку, однако, лизатотерапия в основном является терапией обломками белковых молекул, постольку и методы, употребляемые при гидролизе, оперируют только этими процессами. Как известно, «химический» гидролиз кислотой при нагревании является подражанием «биохимическому» гидролизу ферментами. Пищевые белки подвергаются, главным образом, действию двух ферментов желудочно-кишечного тракта—пепсину и трипсину, белок тканей и органов в организме—действию эндопротеаз, т. е. клеточных ферментов самого органа. В соответствии с этим мязгу при определенных условиях можно гидролизировать пепсином, дающим высокомолекулярные продукты распада белка, или трипсином и панкреатином, дающим низкомолекулярные обломки белковой молекулы, или эндопротеазами в порядке ведения так называемого процесса аутолиза. При этом образуются преимущественно высокомолекулярные обломки белка, но наряду с ними и аминокислоты. Наконец, все указанные способы можно комбинировать. Глубина гидролиза отражается, повидимому, лишь на количественной, но не качественной стороне эффекта; потому все лизаты можно рассматривать под одним углом зрения.

Лечение лизатами не является чем-то принципиально новым. Самые древние способы лечения имеют несомненное отношение к лизатотерапии. Когда на почве суеверия и эмпирии во всех древнейших первичных культурах, самостоятельно или по преемственности зарождалась терапия больного органа дачей per os той или иной обработки аналогичного органа животных, тогда и зародилась элементарнейшая лизатотерапия, так как в желудочно-кишечном тракте белок органа превращался в лизат и всасывался в кровяной ток. Вся старая органотерапия, когда лечили просто дачей внутрь сушеной железы, являлась, конечно, не чем иным, как лизатотерапией per os. Из Индии и Египта этот древнейший метод лечения больного органа введением per os аналогичного органа перешел в Грецию и Рим, сохранился в средневековье (Парацельз), дошел до XVIII столетия (Уиллис и Бордо), в новой вариации зазвучал в устах знаменитого Вирхова и фиксировался теоретически в наши дни в формулировке Бира, что «каждый орган сохраняет себя в форме и деятельности посредством веществ, которые он сам образует», а практически—в лизатах (оптоны) Абдергальдена, а в новейшее время—Тушновым у нас и школой Миагава в Японии.

Всякий лизат является продуктом гидролиза ткани, не содержащим белка (если лизирование прошло несовершенно, белок из лизатов удаляется специальной операцией) и других продуктов, не способных переходить в водный раствор (например, жиров или жирных кислот). Так как гидролиз проводится в водной среде, то по отношению к сырью лизаты бывают разной концентрации. Для приема per os лизаты сохраняются прибавлением спирта, для инъекций—прибавлением фенола или трикрезола.

Каков же механизм действия лизатов? Для ответа на этот вопрос мы должны рассмотреть, какие активные составные части содержат лизаты.

Мы знаем, что железы внутренней секреции содержат гормоны: тироксин в щитовидной железе, адреналин и кортин в надпочечниках, инсулин в поджелудочной железе и т. д. Добывание этих гормонов из желез является делом сложным и кропотливым, причем к каждого рода сырью приходится подходить индивидуально, так как почти ни один гормон по своим свойствам, отношению к реактивам не похож на другой. Лизаты делаются по единому методу из разного сырья; естественно, что гидролитический процесс не может не задеть вместе с белковой молекулой и тех гормонов, которые гибнут при гидролитическом процессе. Таковыми являются инсулин, гормон паращитовидных желез, тиреотропный гормон и др. Некоторые гормоны мало страдают или совсем не страдают от гидролиза (тироксин, женский и мужской половые гормоны). Но даже в тех случаях, когда гормон, являясь полипептидом, подвергается действию гидролитического процесса, разрушается лишь главная часть гормона: совершенно уничтожить молекулу гормона гидролизом чрезвычайно трудно. Опыт подтверждает это положение: из лизатов мозгового слоя надпочечников, передней доли гипофиза, яичников и тестикул удается извлечь гормоны и убедиться в их небольшой, но несомненной активности на физиологическом эксперименте. Таким образом с точки зрения гормональной получение лизатов из внутрисекреторных желез является универсальным и упрощенным методом получения эндокринных препаратов; если прежде видели успех от дачи per os сушеной железы, превращающейся в желудочно кишечном тракте в ферментный лизат, то при инъекции готовый лизат подавно может действовать своими гормональными началами.

Выше мы говорили о «тканевых гормонах», которые по существу ничем не отличаются от гормонов, если не считать специфического места образования.

Совершенно несомненно, что наряду с классическим учением о гормонах внутрисекреторного происхождения возникает новая область науки— учение о тканевых гормонах. Некоторые из них нам уже известны и наравне с гормонами употребляются в качестве «физиологических медикаментов». Так, например, гистамин употребляется в качестве сокогонного и вызывающего местную гиперемию; ацетилхолин—в качестве усилителя перистальтики и вообще типичного возбудителя блуждающего нерва; аденилфосфорная кислота—для расширения сосудов. Все эти вещества изолированы из различных тканей и органов и в настоящее время могут быть получены путем синтеза. Их терапевтическое действие несомненно, но, к сожалению, большинство тканевых гормонов совсем неизвестно. Можно только сказать, что если больна, например, печень, то она не производит и не отдает в кровь тех веществ, которые ей свойственны и необходимы организму. Вводя тот или иной препарат печени, мы ведем настоящую заместительную терапию. То же можно сказать и о других органах. Несомненно, что методы получения тканевых гормонов из разных тканей и органов должны быть строго индивидуальны. Универсальный метод гидролиза—получение водорастворимого препарата—является лишь этапом, который мы на время принимаем, так как он дает возможность проводить заместительную терапию, применяя препараты органов невнутрисекреторного значения при их ослабленной функции.

На вопрос о сохранности в лизатах тканевых гормонов можно ответить положительно. По крайней мере в лизатах, приготовленных пепсинным гидролизом, все известные нам паргормоны сохраняются. Удается показать, что в лизатах, например, сердца, мышц и селезенки остаются (или, может быть, даже возникает благодаря гидролизу) в разных количествах и гистамин, и холин, и аденозинфосфорная кислота. Кроме того обнаружено, что в лизатах сердца и селезенки имеются какие-то неизвестные нам паргормоны с определенным фармакодинамическим эффектом. Так, лизаты оправдывают древнейшую эмпирию о лечении заболевшего органа гомологичным органом в той или иной обработке, но одновременно в нашем понимании являются объектом заместительной терапии как для носителей гормональных свойств, так и свойств тканевых гормонов.

Этим исчерпывается оценка лизатов с точки зрения содержания в них высокоактивных «физиологических медикаментов».

Переходим теперь к оценке лизатов как носителей продуктов распада белка и их активности с этой точки зрения.

Вейхардт и его школа с достаточной убедительностью показали, что применяемые при терапии «неспецифического раздражения» протеины (молоко, казеин) сами не активны, а активны лишь высокомолекулярные продукты расщепления данного белка. Обломки белка активируют протоплазму клеток органов и тканей организма, вызывая повышенную активность их функций в смысле усиления ответной реакции на любого рода раздражители. При этом усиливаются защитные реакции в смысле усиленного образования антител, ферментативные процессы в смысле повышения количества продуктов распада, секреции в смысле увеличения количества сецернируемого продукта и, наконец, чувствительность к собственным или извне пришедшим ядам.

Важно то, что здоровая клетка вяло отвечает на раздражители. Совсем иначе реагирует в той или иной мере поврежденная клетка органа, восстанавливающая под действием обломков белка свои функции до и свыше нормы, но не в одинаковой мере под действием той же дозы раздражителя. Таким образом продукты распада чужеродного протеина являются как бы стимулом для протекания усиленного протеолитического процесса в клетках. Образующиеся при этом обломки собственного белка клетки действуют активирующе на производительные силы клетки.

Впрочем эксперимент показал, что для изолированного сердца совершенно безразлично, каково происхождение повышающих работу сердца обломков белка: работа его одинаково активируется лизатом сердца или лизатом казеина, а то, что есть специфического в действии лизата сердца, является его паргормональной сущностью. Таким образом неспецифическое воздействие превращается в известной мере в специфическое, поскольку оно касается, главным образом, плохо функционирующего, т. е. больного, органа. Все, что мы знаем о неспецифической терапии продуктами распада белка, т. е. гидролизатами его, сводится по существу к неспецифическому воздействию на специфические функции клеток. И так как это свойственно в большей или меньшей степени всем высокомолекулярным продуктам распада белка, то, значит, и гистолизатам. Это сходство в действии казеина или образующегося при впрыскивании его внутримышечно лизата казеина с гистолизатами обнаруживается и в совершенно одинаковой картине воздействия на ретикуло-эндотелиальные аппараты (Могильницкий), на утомленное сердце и мышцу в смысле восстановления работы и усиления обменных процессов в клетках. Если вводить неспецифический раздражитель—молоко, лизат казеина или тканевый гидролизат,—то обнаруживается, например, усиленный тканевый протеолиз в органах; какой-либо разницы между указанными раздражителями обнаружить не удается (Степпун). Таким образом лизаты действуют, несомненно, как неспецифические раздражители продуктами распада белка. Но если довести гидролиз до конца и превратить весь белок в соответствующие аминокислоты, то неспецифического раздражения, как уже показала школа Вейхардта, не получается. Потому лизат, активный с этой точки зрения, должен содержать и высокомолекулярные продукты. Если лизат содержит только аминокислоты, то он как раздражитель мало активен; поэтому неактивны в этом смысле чисто трипсиновые лизаты или кислотные лизаты с далеко зашедшим гидролизом.

Итак, терапия неспецифическими раздражителями является терапией, мобилизующей производительные силы клетки, образцом активной терапии, и клинически она в полной мере оправдана.

Но если при недостаточности печени, почек, сердца или внутрисекреторных желез в качестве заместительной терапии надо давать соответствующие лизаты, то будет ли этот лизат одновременно раздражителем больного органа, что могло бы в положительном смысле повлиять на недостаточный орган?

Эксперимент показал, что лизаты очень плохо раздражают одноименные органы, что лизат печени не раздражает или почти не раздражает печени, но раздражает все остальные органы и что так же действуют лизаты любого другого органа.

Таким образом в порядке заместительной терапии мы вводим лизат больного органа, но, желая одновременно воздействовать на этот орган в порядке неспецифического раздражителя, т. е. поднять производительные силы клетки, мы должны вводить какой-нибудь другой лизат. Поэтому всякая билизатная терапия эффективнее монолизатной терапии. Но так как нет больного органа, а в болезнь одного органа вовлекается весь организм, то в полной мере оправдана так называемая полилизатная терапия. В качестве такого дополнительного лизата, вызывающего лишь неспецифическое раздражение и заведомо не содержащего ни гормонов, ни паргормонов, в последнее время с успехом применяют лизат творога.

Наконец, последний из известных нам механизмов действия лизатов состоит в том, что повышенное количество белковых обломков в тканях, возникающих, как было указано выше, благодаря неспецифическому воздействию лизатами, активирует клетку по отношению к специфическому раздражению медикаментами.

Под активированием протоплазмы Вейхартд понимает «реактивное изменение клетки и ее функциональных единиц, так что она делается более восприимчивой к тем же дозам раздражителя».

С одной стороны, на целом животном было показано, что при одновременном или предварительном введении белка или его обломков и тех или иных ядов организм с этими ядами справляется легче, так что заведомо токсическая доза оказывается нетоксической. Так, стрихнин, например, в смертельной дозе переносится легко после предварительного введения альбумозы (т. е. высокомолекулярного неспецифического лизата). С другой стороны, лечебный эффект и отдельный фармакологический симптом действия оказываются более выраженными при одновременном применении белков или продуктов их распада. Первый эффект Вейхартд объясняет частично связыванием яда белковыми продуктами, главным же образом повышением обмена под действием неспецифических раздражителей и быстрым элиминированием яда. Второй эффект необходимо объяснить раздражением клетки, т. е. повышенной чувствительностью к яду; в присутствии или после действия неспецифического раздражителя меньшие количества яда производят тот же эффект.

Усилению действия яда неспецифическими раздражителями посвящена огромная литература; это свойство обусловило создание ряда готовых комбинированных препаратов и сознательно или интуитивно используется многими клиницистами.

Под действием неспецифических раздражителей в соответствующей дозировке инсулин проявляет большую активность; лишенные белка экстракты органов усиливают действие адреналина; оварикрин в недеятельной дозе оказывается деятельным (вызывает течку) после подготовки животного лизатом, совершенно лишенным гормонов; гистаминовая фракция лизата селезенки, содержащая гистамин, сокращает изолированный рог матки во много раз сильнее при одновременной его обработке совершенно недеятельными дозами миолизата. Таким образом не только гормоны из внутрисекреторных желез и тканевые гормоны оказываются активнее в присутствии введенных посторонних раздражителей, но и те, которые в данный момент имеются в организме и коррелятивно регулируют все те процессы, которые подлежат их контролю.

Неспецифические раздражители, как было сказано выше, значительно меньше раздражают здоровую клетку, чем больную. В больной клетке все функции ослаблены, в том числе и функции секреторные, дающие гормон или паргормон. С одной стороны, раздражитель усиливает и направляет самую функцию клетки, побуждая ее к секреторной деятельности, с другой же стороны—он сенсибилизирует клетку так, что недеятельная или мало деятельная доза собственного гормона оказывается теперь более деятельной.

Кроме того раздражение клетки ведет к увеличению продуктов распада собственного белка. Таким образом гормон оказывается в окружении обломков своего белка, в присутствии которых он, как показывает эксперимент, обнаруживает усиленную активность. Это действие неспецифического раздражения на гормональную функцию эндокринного или любого органа должно быть, насколько мы знаем, очень сложным.

Итак, факт сенсибилизации клетки к яду, потенцирование действия обломками белка несомненен. Если мы вводим только неспецифический раздражитель, то мы одновременно усиливаем секреторную функцию клеток и тканей в смысле мобилизации гормонов и паргормонов, но этим самым усиливаем и их действие в окружении увеличившегося благодаря раздражению количества белковых обломков. Если мы вводим лизат, особенно полилизат, то он, как сказано выше, будет раздражать все клетки кроме гомологичных. Одновременно при введении большинства лизатов вводятся бо́льшие или меньшие количества гормона или паргормона. Благодаря неспецифическому раздражению даже и незначительное количество гормона в лизате оказывает свое значительное действие.

Другими словами, неспецифический раздражитель экономит физиологический медикамент.

Если эндокринные и тканевые гормоны в самих лизатах при одновременном неспецифическом воздействии оказываются более активными, то можно, конечно, комбинировать лизатную терапию с настоящей гормональной или медикаментозной терапией. На фоне неспецифической терапии лизатом всякая медикаментозная терапия окажется более эффективной—салициловые препараты, уротропин, сердечные препараты и др. успешнее проявляют свои специфические свойства, если одновременно или предварительно подготовить организм неспецифическим воздействием. Важно только помнить, что в качестве активирующего лизата не надо брать лизат того органа, на который необходимо медикаментозно воздействовать.

Возможно, что лизаты обладают и какими-нибудь другими свойствами. Об этом высказывались даже предположения, но мы сознательно о них умолчали, чтобы не вводить никаких дискуссионных моментов в настоящую главу. Мы говорим лишь о том, что вполне закреплено не в теории, а на практике, в эксперименте.

Итак, лизаты действуют своими эндокринными и тканевыми гормонами и могут быть объектами заместительной терапии. С этой точки зрения нефункционирующую щитовидную железу, гипофиз, надпочечник или яичник можно лечить лизатом из соответствующего органа, хотя, конечно, гораздо рациональнее применять существующие гормональные препараты.

Наряду с этим лизаты действуют как неспецифический раздражитель, благодаря чему увеличиваются производительные силы клетки—усиливается обмен, увеличивается секреция, повышенно вырабатываются антитела. Для этой цели необходимо употреблять лизат не того органа, на который хочешь воздействовать. В эксперименте лизат печени оказывается очень сильным раздражителем для всех органов и тканей кроме печени. Из сказанного ясно, что всякая лизатотерапия должна быть по меньшей мере билизатной терапией.

При одновременном проведении лизатотерапии с медикаментозной терапией последняя оказывается более эффективной. Раздражителем при этом может быть любой лизат, но эксперимент показывает, что наилучшими раздражителями являются лизаты, содержащие наиболее высокомолекулярные обломки белка. Этому требованию удовлетворяют чисто пепсинные лизаты и аутолизаты, т. е. продукты воздействия самих клеточных протеаз органов.

Гравидан

За последнее время в СССР по почину А. Замкова широко распространилось лечение целого ряда заболеваний инъекциями стерильной мочи беременных женщин. Замков назвал этот препарат гравиданом. Фабрика эндокринных препаратов Наркомздрава выпускает такую мочу под названием эндокридан; имеется также препарат урогормон и др.

Моча беременных содержит целый ряд гормонов и их осколков, которые проявляются в биологических реакциях; пролан, фолликулин, гормон гипофиза, регулирующий жировой обмен, гормон Фрей-Краута из поджелудочной железы (каликреин), расширяющий сосуды, тиреотропный гормон, гормон роста и, вероятно, другие гормонально активные вещества. Моча сужает периферические сосуды, так как, видимо, содержит адреналоподобные вещества, довольно много холина, физиологически активный диметильгуанидин и т. д. Так же как в лизатах, действие гормонов и паргормонов активируется в моче неспецифическими раздражителями.

В лизатах эту роль выполняют продукты распада белка—здесь главным образом большое количество солей (моча содержит лишь следы белка и около 200 мг$^0/_{00}$ полипептидов), которые, как известно из литературы, дают на изолированном сердце, на утомленной мышце, в морфологической картине барьерных аппаратов ту же картину активирования (в известных дозах), как и продукты распада белка. Особенно активны соли магния. Эффект от солевого раствора Трунечека является, конечно, тоже эффектом неспецифического раздражения, а не «минерализации» организма, как некоторые полагают. Сочетание полигормональной и полипаргормональной терапии на фоне неспецифической активирующей терапии вполне объясняет терапевтический успех лечения мочой беременных. Гравидан получен в результате препаративного упрощения принципов полигормональной органотерапии. Неспецифическое действие мочи очень сильное, и потому моча может провоцировать дремлющую инфекцию, а в других случаях стимулировать организм к повышенному образованию антител. Этим, повидимому, объясняется успех гравидана при лечении инфекционных болезней.

ВЛИЯНИЕ ЭНДОКРИННЫХ ФАКТОРОВ НА ОБМЕН

Проф. О. А. Степпун (Москва)

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ОБМЕНА

Всякий живой организм мыслим нами лишь в условиях определенной среды. Из этой среды он черпает весь необходимый материал для поддержания своих затрат на энергию. Рассматривая высокоорганизованное животное и человека, мы видим, до чего разнообразны требования, предъявляемые к энергетическим запасам: произвольные передвижения с места на место, непроизвольные движения разнообразных органов—сердца, кишок, легких, поддержание на определенном уровне тепла, работа мышц и т. д. Любая энергия, потребная животному организму, имеет в конце концов только один источник—вещество. С этим связано представление о ликвидации именно этого вещества и о переходе его в другое. Построение новых клеток растущего организма или возобновление клеток взрослого организма, в одинаковой мере требует вещества, причем отделить пластику от энергетики мы фактически не можем: вещества сегодня построенной клетки могут быть завтра израсходованы на энергетические процессы, потребные организму. Таким образом встреча организма с окружающей его средой должна давать организму возможность использовать элементы этой среды для своих пластических и энергетических потребностей. Организм должен иметь возможность питаться, т. е. воспринимать вещество, использовать его и отдавать в окружающую его среду неиспользованные остатки. Эта отдача может быть учтена как со стороны количественной, выраженной либо в весовых единицах определенного данного вещества, либо в его энергетическом эквиваленте (калории), так и со стороны качественной, т. е. превращения одного вещества в другое, его так называемой судьбы в клетках и тканях организма. То и другое является лишь различными сторонами изучения обмена веществ. Приход животного организма выражается во вдыхаемом воздухе и воспринимаемой per os пищи; то, что организму оказалось в данное время ненужным, выбрасывается через дыхательные пути, мочу, экскременты и кожу; все остальное усвоено организмом.

Кислород вдыхаемого воздуха, идущий на окислительные процессы внутри организма (тепло, работа), является элементом и используется как таковой. Другое дело—необычайное разнообразие пищевого материала. Мы знаем, как многообразно построены белки, главным образом благодаря порядку, количеству и качеству входящих в их молекулы аминокислот, как различны молекулы жиров и сахаров, встречающихся в животном, а особенно в растительном пищевом материале.

Клетка может использовать сравнительно небольшой ассортимент веществ, входящих как элементы построения в состав пищевого материала. Конечно, в растительной и животной пище есть много ингредиентов, которые всасываются без предварительной обработки, но многообразие жиров, белков, углеводов, отчасти и ядерного вещества—нуклеопротеидов должно, раньше чем попасть в кровяной ток, превратиться в однообразие тех немногих продуктов, которые клетка может использовать. Эта унификация пищевого материала происходит во всех случаях вне организма. Организм отдает в свое непосредственное окружение, в желудочно-кишечный тракт, ферменты, дробящие большие молекулы, упрощающие состав пищевого материала, и лишь после этого клетки самого организма начинают свою всасывательную работу. Часть пищевых веществ по разным причинам не может быть использована организмом уже в этой стадии первичной обработки пищевого материала,—он не усваивается, не всасывается, а отдается с калом; другая часть всасывается, но после частичного использования клетками, обыкновенно в перестроенном виде, может быть обратно воспринята кишечником и тоже отходит с экскрементами; часть, преимущественно после полной перестройки, уводится с мочой и выделяется через кожу. Благодаря возможности химического анализа пищи и всех отходов, можно по разнице установить количество жиров, белков, углеводов и других веществ, воспринятых организмом, т. е. составить довольно полный приходо-расходный баланс пищи, установить усвояемость пищевого материала данного вида и качества. Такой учет обмена указывает нам лишь на суммарное количественное потребление организмом пищевых веществ. Такой же учет можно провести не в граммах, а в энергетических тепловых эквивалентах этих граммов, т. е. в калориях. Каждое пищевое вещество при полном своем использовании, т. е. окислении до CO_2 и H_2O, что равнозначно сгоранию его, дает определенное количество калорий. Часть этих калорий может быть использована организмом. Для всей суммы самых разнообразных процессов в организме, потребляющих энергию, необходимо в каждый данный момент использовать определенное количество материала. Использование материала зависит от интенсивности окислительных процессов, на которую в свою очередь влияют эндогенные и экзогенные факторы, в частности, конечно, инкреты внутрисекреторных желез. Чтобы из понятия суммарного энергетического обмена устранить влияние только что принятой пищи, работы или температурных факторов, энергетический обмен измеряют в качестве основного обмена—как то количество калорий, которое потребляется организмом при полном мускульном покое, натощак и в пределах возможной постоянной температуры. Но так как количеству использованных калорий соответствует определенное потребление кислорода, без которого окислительные процессы невозможны, и соответствующая отдача углекислоты, то так называемый дыхательный коэфициент $\frac{CO_2}{O_2}$ может явиться выразителем основного обмена и основой для его вычисления. При сгорании углеводов в организме дыхательный коэфициент равен, приблизительно, 1,0, при сжигании же жиров и белков соответственно 0,7 и 0,8; поэтому из определения $\frac{CO_2}{O_2}$ можно заключить с некоторой приближенностью, какой материал потребляется организмом при данных условиях. Понятно, например, что при работе, совершающейся, главным образом, за счет углеводов, он будет выше и приближается к 1,0.

Если постановка большого физиологического опыта с учетом прихода и расхода ингредиентов пищи служит главным образом вопросам усвояемости и едва ли применяется в эндокринологии, то определение основного обмена и дыхательного коэфициента может быть использовано как суммарное отображение интенсивности окислительных процессов, протекающих в организме, которые, конечно, зависят и от влияния инкретов внутрисекреторных желез. От состояния эндокринного аппарата зависит, повидимому, и еще одно явление, для которого по существу и до сего времени нет достаточно обоснованных объяснений,—это специфически-динамическое действие пищи, особенно белков. Если определить при вышеуказанных условиях дыхательный коэфициент, дать испытуемому объекту пищу и определить его вновь, то наблюдается недлительное повышение его. Разная пища в этом отношении влияет различно, но излишек калорий против нормы зависит от абсолютного количества калорий, данных с пищей.

Белки имеют калорийную прибавку, которая и является выразителем специфически-динамического действия до 40% калорийного эквивалента данной пищевой нагрузки, углеводы—до 5—6%, а жиры (по разным авторам)—до 7—14%. В последнем случае характер подъема совершенно иной, он наступает лишь через 5—6 часов и дает плоскую и растянутую кривую; углеводы вообще почти не дают подъема, так что можно с уверенностью говорить только о специфически динамическом действии белков.

Механизм специфически динамического действия далеко еще не выяснен. Повидимому, все-таки это является действием продуктов распада белка на протоплазмодинамику тканей и органов. При парентеральном введении белка и продуктов его распада мы видим подъем количества полипептидов в крови и соответственно увеличение продуктов аутолиза (протеолиза при помощи клеточных ферментов) в печени, почках, селезенке и других органах. Вполне вероятно, что и введение белков per os может явиться раздражителем для клеток тканей и органов, влияние которого мы видим в усилении обменных процессов в клетках, что и ведет к повышению дыхательного коэфициента. Резкое раздражение и с количественной и качественной стороны является взаимодействием между раздражителем и объектом раздражения, а потому повышение обмена при пищевых нагрузках зависит не только от качества и количества нагрузки, но и от состояния самого организма, его конституциональных, нервных и эндокринных особенностей. Понятно поэтому, что, применяя какой-то единый раздражитель (например, определенное количество мяса или творога), мы можем делать заключение о состоянии самого организма, опять же с точки зрения каких-то суммарных процессов, на которые так или иначе влияют эндогенные факторы, в частности эндокринная система.

Измерение основного обмена, дыхательного коэфициента и специфически динамического действия пищи, являясь отображением суммы протекающих в организме процессов, не дает нам возможности заглянуть в интимные стороны перестройки тех или иных веществ в процессе их превращения в клетках животного организма. Названные методы дают очень мало и являются главным образом клиническими методами функциональной диагностики эндокринных болезней, факторами, основанными на чисто эмпирическом опыте, лишь дополняющими общую клиническую картину. Ставить диагноз на основании этих проб, конечно, нельзя. Гораздо больше дает изучение межуточного обмена, где мы в отдельности можем следить за качественными и количественными изменениями каждого вещества. Решающую роль для успеха изучения межуточного обмена в клинике и эксперименте сыграла разработка микрометодов, когда мы на протяжении многих часов можем брать без ущерба для организма минимальные количества крови и изучать динамику того или иного вещества в обмене: кривые изменения сахара в крови, жиров, холестерина, продуктов белкового метаболизма ацетоновых тел, молочной кислоты, солей и т. п. В отношении влияния эндокринных факторов на изменение в межуточном обмене эксперимент сыграл и играет решающую роль. Все те методы, которые приняты в патофизиологии и патоморфологии, конечно, в полной мере используются и патохимией, которая является частью патофизиологии. На био- и патохимию, конечно, нельзя смотреть как на химию веществ, встречающихся в животном организме в норме или при патологических состояниях, но на них следует смотреть как на сумму физиологических вопросов, ответ на которые мы получаем в измеримых показателях количества и качества вещества. Этим биохимия или патохимия завоевывают, конечно, очень большие области и включают в себя патофизиологию, оперирующую биохимическими методами.

Каковы методы, послужившие экспериментатору для выяснения вопросов о влиянии эндокринных факторов на межуточный обмен? Здоровое животное превращается в эндокринопатическое путем экстирпации у него той или иной железы. Это, конечно, немедленно отзывается на межуточном обмене. Объектом изучения может служить кровь (см. дальше). Так, например, при экстирпации щитовидной железы количество остаточного азота и мочевины в крови падает, но в эксперименте мы можем проникнуть дальше, в самые интимные стороны такого уменьшения азотистого обмена. Мы можем исследовать азотистый обмен органов, узнать, что способствует такому снижению обмена. Мы узнаем, что клеточный протеолиз протекает ниже нормы. Но и этим мы не удовлетворяемся: мы хотим знать, изменяется ли при этом кислотность клеточной среды, в которой протекает ферментативный процесс, или падает количество протеолитических ферментов, и какого именно фермента из известных нам. Так, идя шаг за шагом, мы понемногу вскрываем интимные стороны межуточного обмена, не только устанавливаем факт изменения тех или иных показателей в крови, но и первоисточник таких изменений. Этому опыту с гипофункцией или афункцией железы противопоставляется опыт дачи организму в любом виде деятельных начал желез. При этом мы часто наблюдаем зеркальное отображение тех изменений, которые наступают при удалении железы. В частности, при даче инкретов щитовидной железы мы видим увеличение количества белковых обломков в крови и увеличение мочевины, увеличение азотистого обмена в печени, усиление активности протеолитических ферментов всех типов за счет увеличения их количества, увеличение кислых продуктов в печени за счет повышенной инфильтрации периферического жира в печень, при этом утечку ее сахарных запасов (гликогена) и т. д.

Введение в организм инкрета желез и экстирпация железы является основным методом для изучения влияния эндокринных факторов на межуточный обмен. Но мы еще глубже хотим проникнуть в первоисточники этих влияний, изучить зависимость одной железы от другой. Для этого на фоне измененного обмена от экстирпации одной железы или введения ее инкрета мы то же делаем и с другой железой и следим за теми изменениями, которые это вмешательство дает на основном фоне. Известно, например, что экстирпация поджелудочной железы дает повышение сахара в крови; повидимому выпадает гормон (инсулин), подавляющий избыток сахара в крови, но нам не известно, какая железа способствует образованию этих избытков, появляющихся тотчас же после элиминирования инсулина. Если одновременно с удалением поджелудочной железы вырезать и гипофиз, то диабета (т. е. избыточного сахара в крови) не наступает. Отсюда мы заключаем, что гипофиз способствует сахароподаче в кровь, а поджелудочная железа так или иначе убирает избытки сахара из кровяного тока,—в результате имеется очень постоянная норма. Ясно, что, исследуя дальше печень как основной резервуар сахара и мышцы, содержащие расходный сахар, при экстирпации поджелудочной железы и введении инсулина, при гипофизектомии и введении препаратов гипофиза порознь или комбинируя в одном опыте влияние обеих желез, мы можем получить ответы на наши вопросы, касающиеся первопричин наблюдаемых нами изменений в межуточном обмене.

Объектом изучения тех или иных нарушений в обмене при указанных вмешательствах может служить любой орган, любая ткань; гораздо чаще, однако, применяется в качестве объекта анализа *кровь* как суммарное отображение процессов, протекающих в тканях, и *моча* как суммарное отображение результата протекших обменных процессов и выделения последних и окончательных продуктов обмена. Органы и ткани могут быть изучаемы статически, как моментальная химическая фотография их (см. ниже), и динамически. Мы можем, например, следить за *активностью* фермента в ткани под действием определенного инкрета, но мы можем это действие уловить и в *наличии* гликогена или жира в ней. Но иногда статические наблюдения дают картину динамики, если мы наблюдаем наличие определенного ингредиента ткани на разных животных под действием, например, разных доз гормона или при постоянной дозе под влиянием различного *времени* действия.

Изучение *химизма различных тканей и органов*, т. е. химической фотографии тканей после экстирпации отдельных желез или *экспериментальной ее гиперфункции* (например, длительного введения инкрета) имеет несомненно большое значение для изучения обмена в зависимости от эндокринных факторов. К сожалению, метод этот мало применяется, давая, однако, иногда очень интересные данные. Так, после длительной дачи щитовидной железы животным мы просто исследуем различные органы на содержание в них белков, жиров и углеводов, холестерина, креатина, солей и т. д. и отмечаем изменения по сравнению с нормой. Таким образом было, например, показано, что инкрет щитовидной железы совершенно изменяет химическую фотографию сердца: падает количество гликогена, возрастает количество жира и возрастает количество продуктов белкового распада. В порядке изучения *динамики* процесса в ткани мы можем следить за *возрастанием активности* протеолитических ферментов. С другой стороны, мы можем определять, например, *наличие гликогена* в печени разных животных после разного времени действия обменного гормона передней доли гипофиза и получить *динамическую кривую действия по времени*.

Когда не ставится вопрос о тканях и органах, в которых происходит увеличение или уменьшение определенных химических показателей, когда нам нужен лишь суммарный эффект, то мы обращаемся к *крови*,— в ней мы имеем отображение суммы процессов, протекающих в тканях. Все основные вопросы нарушения обмена под влиянием эндокринных факторов поддаются разрешению исследованием крови—увеличение и уменьшение сахара, жиров, ацетоновых тел, холестерина, состояние кислотно-щелочного равновесия, белки и продукты их распада, солевые факторы, гидремия и т. д. Развитие микрометодики дало возможность значительно продвинуть вопрос о собственно межуточном обмене, причем в большинстве случаев потребное для анализа количество крови так мало (десятые доли кубического сантиметра), что можно кровь брать повторно и определять изменения показателей по времени. В клинике метод исследования крови получил особенно большое значение.

Немало вопросов было разрешено и при помощи *исследования мочи*, являющейся во многих отношениях зеркалом протекавших процессов в тканях и соответствующих изменений в крови. Так, при ацетонемии ацетон и его спутники появляются в моче, избыточный сахар крови дает (не всегда) и глюкозурию при введении, например, адреналина или при экстирпации поджелудочной железы; инкреты щитовидной железы влияют на повышенное выведение мочевины с мочой и т. д. Помимо этого с мочой выделяются гормонально активные факторы, в особенности гонадотропные вещества и вещества, действующие на мужскую и женскую половую систему, что за последнее время служило объектом детального изучения.

Однако эти методы все же недостаточны. Для более детального изучения поставленных вопросов необходимо прибегнуть к методам чисто физиологическим, сочетая их с биохимическими методами.

В этом отношении много дает работа на изолированных органах животных после экстирпации той или иной железы или длительного введения в кровяной ток соответствующих инкретов. Тут возможно исследование органов, совершающих, главным образом, невидимую химическую работу, например, печени, или совершающих видимую физическую работу, например, сердца или мышц, в основе чего, конечно, тоже лежит определенный химический эквивалент энергетического процесса. Мы, например, видим, что гипофиз в значительной мере способствует выбрасыванию сахара из печени как основного резервуара сахарных запасов организма в кровяной ток. Мы ставим вопрос: в какой мере функция гипофиза влияет на сахароотдачу или фиксирование сахара печенью? Для этого можно изолировать печень задолго до того гипофизектомированного животного и в условиях возможного «переживания», пропуская через нее питательную солевую жидкость с прибавлением глюкозы или дефибринированную кровь в термостатных условиях, следить за изменениями содержания сахара в перфузионной жидкости. Изучение изолированных эндокринных органов как рабочий метод сыграло немалую роль в вопросе о гормоноотдаче при воздействии разнообразных внешних факторов. Этот вопрос, по существу, касается не влияния эндокринных факторов на межуточный обмен веществ, а влияния внешних факторов на гормонообразование или отдачу гормона в перфузионную жидкость, т. е. частного вопроса о так называемом гормональном обмене. Понятно, что этот или подобный путь разрешит вопрос о механизме построения гормона из тех или иных «генетических молекул», как и вопрос о влиянии любого инкрета на гормонообразование или гормоноотдачу определенной эндокринной железы.

Применение фистульного метода для изучения вопросов обмена и влияния на него эндокринных факторов мало, повидимому, используется биохимиками-эндокринологами. Фистулы желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, желчного пузыря и слюнных желез не дают, конечно, возможности ставить и разрешить существенные вопросы межуточного обмена в области биохимии; они позволяют судить лишь о качестве и количестве экскретов, отдаваемых во внешнюю среду, под влиянием тех или иных гормонов. Значение этих экскретов лежит целиком в их воздействии на процессы, лежащие во внешней по отношению к организму среде, за его границами, т. е. в подготовке пищи к восприятию ее организмом, но состав их определяется, конечно, процессами в клетках, т. е. их межуточным обменом. Поэтому изучение обмена этих сецернирующих клеток в смысле воздействия гормонов на количество и качество секрета не может не явиться специальной главой общей проблемы обмена.

Несравнимо больше дают сосудистые фистулы по Лондону или работа на так называемых ангиостомированных животных. По этому методу на приводящие и отводящие сосуды органа накладываются фистулы, чем дается возможность в любое время брать пробы крови. Этим вопрос об отражении межуточного обмена в крови вообще, превращается в вопрос о роли того или иного органа как фактора изменения химических показателей крови. Если под влиянием тех или иных факторов повышается, например, количество полипептидов в крови, то происхождение их неизвестно; работая по Лондону, мы можем судить о работе органа, на сосудах которого возможна ангиостомия, об его участии в подъеме кривой полипептидов. Если анализ органа нам в этом отношении кое-что давал, то упомянутый метод даст возможность работать *на изолированном органе при сохранении интактности всего организма*. Трудно себе представить биохимический вопрос, касающийся обмена, на который данный метод не мог бы дать ответа, поскольку технически возможна ангиостомия сосудов, относящихся к органу. Можно изучить судьбу каждого вещества в пассаже через орган, влияние инкретов на эту судьбу, присутствовать при зарождении гормона в инкреторном органе, ставить вопрос о синтезе его под влиянием тех или иных веществ, вводимых в кровяной ток приводящего сосуда, следить за воздействием гормонообразования или гормоноотдачи железы под влиянием инкрета другой железы, т. е. приблизиться к вопросам корреляции и т. д. К сожалению, методом этим эндокринологи-теоретики пока мало пользуются.

С точки зрения влияния эндокринных факторов на межуточный обмен не менее важен *метод пищевых и гормональных нагрузок*. Нагрузки, например, сахаром натощак дают в норме определенную гликемическую кривую в зависимости от способности печени поглощать введенный сахар и отлагать его в виде гликогена и, с другой стороны, благодаря раздражению рефлекторно выбрасывать сахар из печени. Накапливание печенью сахара стоит под влиянием поджелудочной железы, ее инсулина. Потому у диабетика, где отсутствует функция накапливания гликогена, кривая проходит на очень высоком уровне; с другой стороны, отсутствует вторая отрицательная фаза кривой, спускающейся ниже исходного уровня и являющейся признаком того, что избыточный сахар подействовал на поджелудочную железу в смысле гормоноотдачи и снижения подавления сахарной кривой даже ниже нормы. Интерпретация таких кривых—сахарных, белковых и жировых—дает много материала для суждения о влиянии тех или иных гормональных факторов на обмен. Так же может быть интерпретирована кривая от нагрузки андреналином, мобилизующим, как известно, углеводные запасы печени или ее зеркальное отображение после нагрузки инсулином.

За последнее время в значительной мере разработан вопрос об *определении гормонов в кровяном токе и в моче* либо чисто экспериментально-физиологическим, либо гистологическим, либо химическим путем. Нарастание или уменьшение количества данного гормона в крови или моче дает нам возможность судить о функционировании железы, т. е. косвенно судить о тех или иных изменениях в самом обмене. С другой стороны, изменение количества гормонов в кровяном токе, влияющих специально на обмен белков, жиров и углеводов, указывает нам на их физиологическое функционирование в целом организме, если эти изменения наступают при даче указанных ингредиентов пищи (нагрузок). Так, например, определенные экстракты передней доли гипофиза, как было доказано, повышают количество кетоновых тел (ацетон, ацетоуксусная и β-оксимасляная кислоты) в крови. Необходимо разрешить вопрос, является ли данный фактор экстракта инкретом, регулирующим обмен кетоновых тел, что связано, в свою очередь, с жировым обменом, при физиологическом функционировании целого организма. В данном случае мы не вырезаем гипофиза и не вводим никаких гипофизарных препаратов. Мы даем нагрузку из большого количества жира. *Если данный гормон действительно регулирует жировой и кетоновый обмен, то на нагрузку жиром передняя доля гипофиза должна ответить избыточным выбрасыванием его в кровяной ток.* Потому сама кровь или плазма должна действовать в эксперименте на животном в смысле повышения кетоновых тел у нормального животного. Так оно и оказалось, чем и было доказано, что действие экстракта имеет свое отображение в нормальной функции гипофиза интактного животного. В данном случае мы имеем чисто биохимическую методику. Не всегда, однако, мы имеем возможность пользоваться биохимическими методами. Часто приходится чисто биохимические обменные вопросы разрешать с помощью физиологических или гистологических методов. Так, вопрос о зависимости между холестериновым обменом и образованием женского и мужского половых гормонов разрешается путем испытания действия крови или мочи подопытного животного на картину течки у кастрированных самок мышей или на регенерацию гребня у кастрированных петухов. Вопрос об усиленном образовании и выходе в кровь тиреотропного гормона решается испытанием крови, мочи или экстрактов самого гипофиза на щитовидную железу здоровой морской свинки путем изучения морфологических изменений в ее щитовидной железе. В этом отношении биохимия как метод изучения обмена работает в полном контакте с пограничными областями.

Наконец, последний путь к изучению нарушений обмена при нарушенном функционировании внутрисекреторных желез дает нам клиника эндокринных заболеваний. Сама природа дает нам в руки такие нарушения, которые воспроизвести в эксперименте, конечно, невозможно. Рядом с ними наши эксперименты кажутся грубейшими вмешательствами. Заболевание отдельных структур в органе в эксперименте невоспроизводимо, так как мы в лучшем случае можем удалить, например, всю переднюю долю гипофиза или весь надпочечник, в котором, как известно, соединены две инкреторные железы. Большинство патологических форм или совсем не воспроизводимо или с трудом воспроизводимо в эксперименте. Эксперимент оперирует крайними формами нарушений в смысле гипер- или гипофункции, клиника дает все стадии переходов одной формы нарушения в другую.

Недостатком клинического материала для целей изучения обмена при определенных нарушениях функции является то, что истинная картина нарушений часто обнаруживается лишь на аутопсии. Тем не менее необходимо накапливать материал и изучать всесторонне с возможной полнотой нарушения обмена при всех малоизученных с этой стороны формах эндокринопатии и сопоставлять эти нарушения с картиной, обнаруживаемой на вскрытии. Тканевый обмен на клиническом материале нам недоступен, зато мы можем ввиду длительности эксперимента, который нам ставит природа, тщательно изучить и основной обмен и дыхательный коэфициент и специфически-динамическое действие пищи и формы кривых при пищевых и гормональных нагрузках, можем подробно изучить нарушения межуточного обмена в крови, наконец, гормоны в кровяном токе и мочу как результат всех межуточных процессов.

ОБМЕН И ЕГО ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

В настоящем разделе мы изложим лишь основные сведения о том, как протекает обмен, и о гормональной его регуляции. Мы ограничимся лишь изложением обмена тех веществ, и тех фаз обмена на которые непосредственно воздействуют гормональные факторы, хотя не следует забывать, что все виды обмена связаны между собой и изменение одного показателя отзывается на изменениях целого ряда показателей обмена.

Углеводный и жировой обмен и его гормональная регуляция

Углеводный и жировой обмен столь неразрывно связаны друг с другом, что изолированное рассмотрение их явилось бы нецелесообразным.

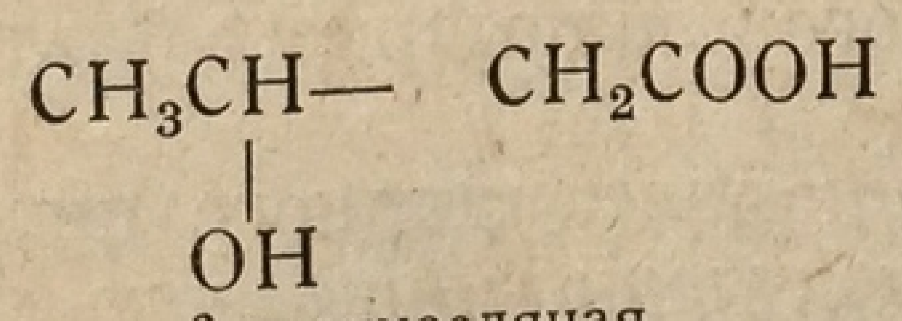
Понятно, что все процессы в организме связаны между собой, и потому в изменения углеводного обмена втягиваются нарушения белкового, холестеринового обмена и т. д., но связи эти не непосредственные. Что же касается жирового обмена, то он в своем направлении *всегда и одновременно противоположен направлению углеводного обмена*. Эта противоположность яснее всего обнаруживается на печени: всякое воздействие на мобилизацию гликогена печени обязательно ведет к инфильтрации печени жиром из запасов на периферии. Этот общий закон имеет место всегда и во всех случаях и, конечно, является «нормальным» процессом, лишь размеры его дают всей картине отпечаток патологии.

Розенфельд первый показал, что так называемое «жировое перерождение» печени при отравлении фосфором является последствием поражения паренхимы печени, что связано с неспособностью фиксировать гликоген. На собаках, которые, как известно, при перекармливании определенным жиром откладывают его на периферии, было показано, что именно этот жир при их отравлении фосфором в дальнейшем переходит в печень. Это положение было затем распространено, главным образом, школой Пфлюгера, на все случаи неспособности печени фиксировать гликоген или утечки гликогена под любым воздействием. При воздействии нормальных факторов, мобилизующих гликоген печени при поражении ее паренхимы ядами (фосфор, хлороформ, анилин и т. д.), при флоридзиновом или вообще ренальном диабете, когда сахар из печени подается взамен отходящего с мочой, при нарушении нервной регуляции сахара (укол, раздражение симпатического нерва), когда отзвуком такого нарушения является печень и ее гликоген,—во всех этих случаях взамен гликогена, уходящего в кровь в виде сахара, периферический жир входит в печень. Этот антагонизм удается, конечно, уловить не только в печени, но и в крови: все воздействия, которые мобилизуют жир периферии, благодаря связанности этого процесса с наличием гликогена в печени, ведут к липемии; с другой стороны, можно экспериментально показать, что в период, когда гликоген снова начинает накапливаться в печени, избыточный жир из печени вновь течет к периферии.

Зеркальное отображение вышеописанного процесса мы видим в действии, например, инсулина, который фиксирует гликоген в печени (подробнее об этом см. дальше).

Симптомом воздействия на мобилизацию гликогена печени является, конечно, в первую голову, выход сахара в кровь и более или менее выраженная гипергликемия. Другим симптомом со стороны жирового обмена является, как мы выше указали, липемия и кетонемия.

Откуда берутся кетоновые тела? Как известно, кетоновые тела представляют собой триаду генетически связанных между собой веществ:



$\underset{\textstyle OH}{CH_3CH}— \quad CH_2COOH$

β-оксимасляная кислота

$CH_3 \cdot CO \cdot CH_2COOH$ ацетоуксусная кислота и CH_3COCH_3 ацетон

По правилу Кноопа жирные кислоты с четным числом атомов углерода окисляются таким образом, что в процессе распада молекулы жирной кислоты и в результате окислительного процесса углеродная цепочка сокращается последовательно на два углерода. Таким образом длинная цепочка кислоты доходит до масляной кислоты—цепочки из четырех углеводов. По закону Кноопа окисление все время начинается с β-углеродного атома, т. е. не с соседнего с группой COOH, а со следующего по очереди. Благодаря этому группа CH_2 превращается в группу $CH.\ OH$, а затем последовательно в группу CO. Первое производное жирной кислоты называется оксикислотой, а второе—кетокислотой. Итак, образовавшаяся при последовательном сокращении цепочки масляная кислота превращается в β-оксимасляную кислоту, а далее в кетокислоту—ацетоуксусную кислоту. Часть ацетоуксусной кислоты декарбоксилируется и превращается в ацетон:

$$CH_3CO\cdot CH_2COOH = CO_2 + CH_3CO\cdot CH_3.$$

В этих случаях мы в крови видим появление β-оксимасляной, ацетоуксусной кислот и ацетона. Конечно, и этот процесс протекает в норме, потому что и в норме мы определяем эти вещества в кровяном токе, потому что и в норме, в ее пределах, в печени разыгрываются те процессы гликогено-жирового равновесия, которые ведут к образованию кетоновых тел. Но чем меньше гликогена в печени, тем больше в ней жира, тем больше мы видим кетоновых тел в крови. Таким образом кетоновые тела являются прекрасным гликогенометром печени.

Ряд авторов полагает, что кетоновые тела являются промежуточными продуктами в образовании гликогена из жирных кислот. Однако это утверждение ничем не доказано, наоборот—есть веские возражения против этой точки зрения, в частности прямой опыт: кормление жирными кислотами никогда не обогащает гликогеном печень, лишенную гликогена. Помимо этого промежуточный продукт исчезает в интермедиальном обмене, а кетоновые тела появляются в выделениях—в моче—в огромном количестве. Это заставляет трактовать их как последний, а не межуточный продукт обмена.

Мы дальше, при рассмотрении белкового обмена, остановимся на роли кетоновых тел в печени при малых запасах гликогена. Пока мы устанавливаем факт, что, говоря упрощенно, сумма гликогена и жира в печени как правило есть величина постоянная. Количества гликогена и жира в печени находятся в отношении обратной пропорциональности, и увеличение жира в печени ведет к образованию кетоновых тел, т. е. к ацидозу. Принимая это положение во внимание, можно понять, почему углеводы антикетогенны. Они в той или иной мере способствуют накоплению гликогена печенью, если она способна еще фиксировать его, а это влечет за собой уменьшение жира печени, а значит и кетоновых тел.

Принимая во внимание все вышесказанное, ни в коем случае нельзя говорить о тех или иных факторах, в частности о гормонах, влияющих на углеводный обмен,—это влияние всегда и одновременно распространяется и на жировой обмен. При этом поток сахара из печени и поток жира к печени направлены противоположно. На оба вида обмена непосредственно воздействуют в качестве липолитических и диабетогенных гормонов адреналин, инкреты щитовидной железы и гипофиз, а в качестве антидиабетогенного и липогенного фактора—инсулин.

Предпосылкой для усвоения любого сложномолекулярного пищевого вещества является способность ферментов желудочно-кишечного тракта унифицировать материал, упрощать его строение, обезличивать его и подготавливать его для всасывания. Ферменты слюнных желёз, панкреатического и кишечного сока превращают все ди- и полисахариды пищи, которые они способны расщеплять, в простейшие моносахариды, в состав которых входит лишь 6 атомов углерода. Практически вопрос идет о глюкозе, т. е. виноградном сахаре, фруктозе—продукте расщепления тростникового сахара и галактозе—продукте расщепления молочного сахара. Эти очень схоже построенные сахара легко переходят друг в друга. Уже в кишечнике, а дальше в стенках кишок и в печени проходит превращение этих сахаров в глюкозу, избытки которой в печени откладываются в виде запасного вещества—полисахарида гликогена. Печень способна фиксировать гликоген в количестве 20% своего собственного веса. Избыточный сахар, который переходит возможности фиксироваться в виде гликогена печенью, идет на образование периферического жира: люди и животные жиреют от кормления углеводной пищей.

Если процесс накапливания гликогена отстает по тем или другим причинам, лежащим либо в самом состоянии печени, либо в избыточном притоке сахара из кишечника, мы получаем алиментарную гликемию и даже гликозурию. Печень служит сахарным резервуаром всего организма, и отсюда сахар поступает в места своего использования. Главным местом потребления углеводов является мышечная клетка, так как в основном работа производится за счет углеводов. Необходимо, конечно, допустить и возможность непосредственного поступления пищевого сахара к клеткам, если он по тем или иным причинам не задержался печенью.

Как построение гликогена в печени, так и его мобилизация и превращение в глюкозу являются внутриклеточными ферментативными процессами. Таким образом, с одной стороны, потребности организма в сахаре покрываются печенью, с другой стороны—сахар беспрерывно потребляется периферией в работе; при этом уровень сахара крови в норме держится на постоянной высоте. Это требует, повидимому, определенных регуляторных механизмов.

Эти механизмы не могут касаться только углеводного обмена. Поскольку мы имеем единый углеводно-жировой обмен, они должны одновременно влиять и на жировой обмен. Как мы увидим, это в полной мере оправдывается.

Судьба пищевого жира в желудочно-кишечном тракте схожа с судьбой сахара в том отношении, что и жиры расщепляются на свои компоненты—жирную кислоту и глицерин, но дальше происходит, повидимому, ресинтез и перестройка, так что моноглицериды, например, превращаются в триглицериды. Всасывание жиров, по крайней мере в их главной части, происходит через лимфатическую систему, воспринятый жир медленным током вливается в безымянную вену. Местом накопления жира является вся периферия в отличие от резервуара сахара—печени. Как было указано, жир периферии может зависеть от жира пищи при значительных жировых нагрузках, но тканевый жир органов всегда сохраняет свою индивидуальность. Это обеспечивается возможностью перестроек внутри клеток органа при помощи тканевых ферментов—липаз.

Повидимому, липазы дают возможность быстрой мобилизации жира из периферии и переносу его к местам назначения, главным образом в печень. Углеводы потребляются мышцами при работе. Взамен израсходованных углеводов подается новая порция углеводов из печени. Углеводы при работе используются с образованием молочной кислоты. Часть молочной кислоты сгорает и дает рабочую энергию, часть ресинтезируется в гликоген. Вопрос о том, откуда берется энергия на ресинтез, не решен, но очень соблазнительна мысль об автоматичности процесса: углеводы из печени подаются на периферию, там образуется молочная кислота, а энергия на ресинтез черпается из сгорания жира в печени, пришедшего на смену части израсходованного гликогена.

После этих предварительных замечаний переходим к вопросу о гормональной регуляции жиро-углеводного обмена.

Адреналин. Как известно, уже Клод Бернар показал, что укол в дно IV желудочка вызывает гипергликемию и глюкозурию. Это место, названное Клод Бернаром «сахарным центром», в настоящее время потеряло свое значение как «центр», с тех пор как стало известным, что поражение многих и различных участков центральной нервной системы влечет за собой повышение количества сахара в крови—основание межуточного мозга, субталамической области, области III желудочка, высших симпатических ганглиев и т. д.

Систематическим изучением вопроса связи центральной нервной системы с печенью как резервуара сахара было показано, что центральное раздражение передается через шейную часть спинного мозга, симпатический нерв, чревные нервы и надпочечники. Но уже раньше было показано, что введение адреналина ведет также к гипергликемии и что при уколе надпочечники беднеют хромафиновым веществом (адреналин), а также, что укол не дает эффекта, если в печени нет гликогеновых запасов. Из сопоставления этих и многих других фактов стало ясно, что углеводный обмен регулируется центрально, причем раздражение передается к надпочечникам, которые выбрасывают адреналин. Определенная концентрация адреналина в крови способствует диастазированию гликогена в печени и выбрасыванию сахара в кровяной ток. Однако связь между надпочечниками и печенью не чисто гуморальная, так как укол не дает эффекта, если перерезаны нервы, сопровождающие сосуды, идущие к печени (Маклеод), или печеночное сплетение (Пирс и Маклеод). Таким образом, для эффекта гипергликемии при раздражении центров или симпатических путей нервный контроль над механизмом расщепления гликогена осуществляется на фоне определенной концентрации адреналина в крови, источником же сахара является печень. Это в полной мере устанавливает связь между симпатической нервной системой и адреналином.

Однако неясен вопрос, насколько для адреналиновой гипергликемии нужны надпочечники. С одной стороны, адреналин как симпатикотропное вещество должно вести к мобилизации самого адреналина, с другой стороны—введенный адреналин не может не играть роли как «фон» для раздражения печени и гликогенолиза; но надо было бы думать, что при экстирпированных надпочечниках адреналин может взять на себя роль заместителя надпочечников, так что и при отсутствии надпочечников получится гипергликемия при введении адреналина. Новейшие работы этого подтвердить не могли. Не надо, конечно, забывать, что экстирпация надпочечников есть всегда экстирпация двух внутрисекреторных желез—мозговой части и коры. Что касается участия тех же гипотетических «центров» («сахарный центр»), проводящих путей и гормонального фактора—адреналина в регуляции жирового обмена, то картина вполне ясна. Все указанные факторы регулируют одновременно углеводный и жировой обмен.

Уже Вертгеймер показал, что проводящими путями, регулирующими жировой обмен, являются те пути, по которым регулируется углеводный обмен: при длительном флоридзиновом диабете, когда вместо гликогена жир входит в печень, при перерезке шейной части спинного мозга, дезиннервации печени и паралича симпатического окончания эрготамином эффекта не наступает. По другому поводу, к чему мы еще вернемся, эта идентичность нервных путей для регуляции углеводного и жирового обмена была во всех деталях доказана опытами Рааба. Наконец, Берлин показал, что классический укол ведет обязательно не только к утере гликогена печенью, но и к обогащению ее жиром. То же самое наблюдается при даче адреналина: одновременно с гипергликемией наступает гиперлипемия и инфильтрирование периферийного жира в печени. При этом появляется повышенное количество кетоновых тел в печени и крови. Таким образом, повидимому, можно было бы длительной и непрерывной дачей адреналина расплавлять периферический жир, если бы, конечно, адреналин не давал других побочных явлений раздражения симпатической нервной системы.

Введение адреналина вызывает повышение дыхательного коэфициента, что не может не быть связано с усиленным горением жиров (кетоновые тела) и, как мы увидим далее, с усилением окислительного дезаминирования продуктов распада белка.

Сам механизм мобилизации гликогена адреналином еще не выяснен. Предположение о сосудистом его действии, которое якобы, вызывая стаз в печени, влечет за собой венозный застой, а потому асфиксию, может быть сведено к другому предположению—об изменении щелочно-кислотного равновесия в ткани печени. Но и то и другое предположения оказались мало обоснованными, тем более, что у некоторых животных (черепаха) после адреналина появляется в крови сахар, что не сопровождается венозной гиперемией печени.

Уровень сахара в крови является сам как бы гуморальным фактором, регулирующим углеводный обмен. При нагрузке сахаром, при адреналиновой гипергликемии после нарастания сахара кривая падает ниже нормы. Это указывает на то, что большая концентрация сахара в крови возбудила антагонистические аппараты, снижающие сахар крови. Таким главнейшим известным нам аппаратом является поджелудочная железа. Этим объясняются интересные опыты Поллака, который маленькими, но возрастающими дозами адреналина получил в длительном эксперименте глюкозурию несмотря на то, что за это время гликоген печени не мог быть не израсходован. Эти маленькие удары по печени в его опыте явились благодаря некоторой глипергликемии одновременно и ударами по поджелудочной железе, а инсулин способствовал гликогеногении.

Инкреты щитовидной железы оказывают одновременно и непосредственное действие на углеводный, жировой и белковый обмен в качестве мощного усилителя окислительных процессов. С этим связано увеличение основного обмена при даче инкрета щитовидной железы и при базедовизме. Обеднение печени гликогеном после дачи инкрета щитовидной железы влечет за собой автоматически увеличение инфильтрированного жира, но благодаря непосредственному воздействию на окислительные процессы—этот жир подвергается быстрому сгоранию, отражение чего мы находим в крови (ацетоновые тела). Действие инкрета щитовидной железы на гликоген печени медленное, и получить сахарную кривую наподобие адреналиновой кривой не удается. Уничтожить гликоген в печени инкретом щитовидной железы удается лишь на протяжении 24—48 часов, но при длительной даче препаратов щитовидной железы, как и при патологических состояниях повышенной функции ее, сахар крови находится на высоком уровне. Ввиду повышенного тонуса симпатической нервной системы нагрузка сахаром на фоне действия инкрета щитовидной железы проходит гораздо выше, чем в норме, особенно чем при гипофункции щитовидной железы (микседема).

Что касается механизма действия инкретов щитовидной железы, то их воздействие на симпатическую нервную систему стоит вне всякого сомнения, а это заставляет думать о действии через адреналовую систему. Но как при раздражении различных участков центральной нервной системы возможно действие и при дезиннервированных или экстирпированных надпочечниках, так и в данном случае нет необходимости не допускать возможности непосредственного действия на печень. Во всяком случае Тангаузер тесно связывает щитовидную железу и надпочечники в их взаимозависимой функции, в то время как Ноорден полагает, что гликогенмобилизующее действие инкрета щитовидной железы связано с подавлением им работы поджелудочной железы и с снижением секреции инсулина, основываясь и на анатомическом материале, показывающем гипофункцию поджелудочной железы у гипертиреотиков. Не надо забывать, что инкрет щитовидной железы непосредственно воздействует на окислительные процессы в организме. Это универсальное усиление окисления жиров, белков и углеводов сказывается в том, что при гипертиреоидизме значительно возрастает дыхательный коэфициент. Значительное потребление сахара в смысле его окисления не может не повлечь за собой снижения количества гликогена в печени. Это влечет за собой инфильтрирование жира в печень, но благодаря усиленным окислительным процессам и жир в печени снижен (единственное исключение из правила жиро-гликогенового равновесия в печени). Одновременно в моче мы наблюдаем повышенное количество мочевины как симптом усиленного окислительного дезаминирования. Успех лечения тучности гормонами щитовидной железы объясняется тем, что печень теряет свой гликоген, под действием гормона сахар усиленно сгорает, одновременно усиленно горит и жир в печени, вышедший на место гликогена. Таким образом происходит расплавление периферического жира, перекачивание его с периферии в главные места потребления—в печень и, повидимому, в легкие.

В связи с предположением Ноордена интересны новые работы о действии особых экстрактов поджелудочной железы как антагонистов инкрета щитовидной железы и в смысле их действия на углеводный обмен. Сами эти экстракты не снижают сахара крови в остром опыте: эти «ретардины», как названы активные вещества поджелудочной железы, были вскоре дополнены рядом других веществ с тем же эффектом действия на инкрет щитовидной железы.

Ансельмино и Гоффман выделили из разных тканей и органов жировые фракции, которые при даче per os задерживали действие инкрета щитовидной железы. Особенно много их оказалось в костном мозгу, яичниках и крови. Кровь микседематиков оказывается особо богатой этими веществами. У отравленных тироксином собак наблюдается при одновременной даче названных веществ увеличение гликогена печени. Наблюдение это не только подтверждено другими авторами, но и выпущены соответствующие препараты для лечения базедовиков. Сагессер применял для тех же целей фракции крови, содержащие холестерины, а Абелин указал на «каротин», т. е. провитамин А, задерживающий действие инкрета щитовидной железы. Ввиду того, что самые разнообразные жировые вещества проявляют как бы специфическое действие на инкрет щитовидной железы, явилась возможность объяснить это действие каким-то общим механизмом. Есть предположение, подтвержденное экспериментом, что механизм действия должен объясняться переходом ненасыщенных связей в жировых веществах в насыщенные через присоединение иода тироксина, как известно, определяющего специфичность его действия в данной молекуле. Этим тироксин лишается своих специфических свойств и перестает действовать.

Другой механизм воздействия на щитовидную железу найден в гипофизарном тиреотропном гормоне. Возможность такого воздействия на щитовидную железу предполагалась давно и разными авторами. Выделение соответствующего вещества дало возможность экспериментировать. Опыт показал, что под действием тиреотропного гормона гипертрофируется щитовидная железа, эпителий ее принимает цилиндрическую форму, фолликулы увеличиваются, начинается разжижение коллоида и выход его, повидимому, в кровяной ток. Действие это обнаруживается не моментально. После введения довольно скоро повышается содержание иода в крови и уменьшается в щитовидной железе. Однако этому не соответствует увеличение основного обмена. Наряду с этим и исчезновение гликогена из печени достигает своего максимума через 7—11 дней (морские свинки). Первое воздействие на гликоген можно обнаружить через 24 часа, что сопровождается появлением кетоновых тел. Что это действие связано с функцией щитовидной железы, можно доказать тем, что у тиреоидектомированных животных при даче тиреотропного гормона кетогенеза не наблюдается. Экспериментирование с очень активным советским препаратом (тиреотропным гормоном) на крысах, мышах и морских свинках заставляет думать, что действительно тиреотропный гормон мобилизует коллоид щитовидной железы, который после разжижения выбрасывается в кровь в неактивной форме в качестве комплекса, вмещающего связанный гормон. Из крови эта неактивная форма гормона адсорбируется тканями, и здесь на местах происходит выщепление под действием тканевых протеаз активного гормона (Степпун и Руденко). Таким образом активный гормон в крови вообще никогда не наблюдается, чем и можно объяснить, что тироксина не удалось обнаружить в кровяном токе (Видман) Так или иначе углеводный обмен стоит под действием активного гормона щитовидной железы, а отдача неактивной формы находится под контролем тиреотропного гормона.

Нельзя не упомянуть и о том, что по почину Циммермана и Абелина применяется дииодтирозин в качестве антагониста тироксина. Несомненно, что дииодтирозин является промежуточным веществом при образовании тироксина из «генетической молекулы» тирозина. Таким образом построение тироксина и затем коллоида регулируется наличием дииодтирозина, что в свою очередь подвержено неизвестным нам пока воздействиям. Граб в технически тончайшей работе показал, что дииодтирозин находится в эпителии, а тироксин в фолликулах. Так, углеводный обмен и его регуляция под действием инкрета щитовидной железы теснейшим образом связаны с регуляцией отдачи инкрета щитовидной железы и тиреотропным гормоном передней доли гипофиза, а активность уже готового тироксина модерируется липоидными веществами крови и органов.

Задняя доля гипофиза. То, что задняя доля и ее препараты повышают сахар крови, известно давно. Источником этой гипергликемии является, конечно, гликоген печени. Это еще в 1929 г. было показано Степпуном, Тимофеевой и Любовцовой, причем, повидимому, свойство мобилизовать гликоген печени принадлежит той же фракции гормонов, которая дает прессорный эффект; действующие только на матку препараты в этом смысле неактивны, мобилизующий гликоген гормон задней доли антагонистичен инсулину в их противоположном эффекте на гликоген печени. Хотя существуют отдельные работы, доказывающие, что действие гормонов задней доли на углеводный обмен не связано с адреналовой системой, все-таки есть некоторые основания полагать, что дело обстоит не так. Рааб в многочисленных работах показал, что те же гормоны, которые вызывают нарушение углеводного обмена, влияют и на передвижки в жировом хозяйстве организма. Поскольку, как уже выше было указано, в настоящее время существует достаточно доказательств, что жировой и углеводный обмен тесно связаны между собой и что пути гормонального раздражения идентичны, мы не можем не учесть путей, передающих гормональное раздражение, влияющее на жировой обмен. Эти пути выяснены весьма подробно. Рааб указывает на tuber cinereum, на шейную часть спинного мозга и чревные нервы. Действие препарата уничтожается при параличе симпатических окончаний эрготамином, т. е. тогда, когда адреналин перестает действовать. Мы видим, что путь этот вполне совпадает с путями действия укола на сахарный обмен. Нам кажется поэтому, что препараты задней доли действуют, как и укол, одновременно и по тем же нервным путям на углеводный и жировой обмен, и исключить из этих путей надпочечники, конечно, нельзя. Рядом авторов было показано, что под действием препаратов задней доли наряду с утерей печенью гликогена идет увеличение жира в ней, причем периферического жира становится меньше. Все эти данные вполне выясняют механизм гипергликемического действия задней доли. При рассмотрении передней доли гипофиза мы увидим, что этот механизм, в котором адреналовая система является центральным передаточным местом через nn. splanchnici, повидимому, универсален.

Что касается воздействия на жировой обмен питуитрина (питуикрина) или более очищенного препарата липоитрина, то Рааб, работавший исключительно на собаках, наблюдал странное явление—многочасовое снижение жира крови. Это явление как бы противоречит всему, что мы знаем о жиро-углеводном равновесии. Раз питуитрин мобилизует гликоген печени, то мы не можем не уловить фазы перехода периферического жира в печень. Рааб полагает, что питуитрин главным образом способствует внутрипеченочному поглощению жира. Таким образом, с одной стороны, подача жира из периферии, с другой стороны—поглощение его из крови печенью. Достаточно, чтобы первый процесс отставал от второго, чтобы получить эффект Рааба, подтвержденный и другими авторами. Что под действием питуитрина действительно мобилизуется жир из периферии и частично возвращается обратно после минования действия гормона, было показано Степпуном с сотрудниками.

Передняя доля гипофиза. Эйдельсбергом, работавшим с гонадотропным гормоном мочи, было показано, что в передней доле гипофиза находится вещество, дающее гипергликемию. После этого примерно то же было установлено Гусей и его сотрудниками для щелочных экстрактов из передней доли и Лукке, который также не мог отдиференцировать этот «контринсулярный» гормон от гормона роста, с которым, повидимому, оперировал Гусей (щелочные экстракты). С этими наблюдениями вполне совпадают известные работы школы Гусей, который после гипофизектомии депанкреатизированных животных видел снижение сахара почти до нормы. Это указывает на то, что гипофиз является причиной повышенного содержания сахара крови диабетика, а поджелудочная железа своим инсулином лишь сбивает вниз высокие цифры, даваемые гипофизом.

Интересны клинические случаи, подтверждающие существование контринсулярного гормона в передней доле гипофиза. Попытку вскрыть механизм эффекта Гусей делают Флух с сотрудниками. Они полагают, что причиной должен быть недостаточный гликогенолиз в печени, обусловливаемый либо недостатком гликогена в печени, либо недостаточным расщеплением его. Вырезая гипофиз у кроликов, они нашли по прошествии нескольких недель в печени сниженное количество гликогена. Работая на изолированных печенях с прибавлением адреналина к промывной жидкости, они нашли, что сама печень гипофизектомированных животных отдает гораздо меньше глюкозы под влиянием адреналина, чем нормальная. Это по-новому освещает изменение самого «качества» печени при гипофизэктомии.

Совершенно иначе и по-новому подошли к разрешению вопроса об изменяющем углеводный обмен факторе передней доли Степпун с сотрудниками. Дело в том, что еще в 1931 г. Ансельмино и Гоффман показали, что в передней доле гипофиза содержится гормон, действующий на количество ацетона в крови в смысле его увеличения. Это вскоре было подтверждено другими авторами. Основываясь на жиро-гликогеновом равновесии в печени, надо было думать, что повышение количества ацетоновых тел является лишь отдельным звеном в цепи нарушений жирового, а потому и углеводного обмена. Если увеличивается содержание в крови ацетоновых тел, то только потому, что большие количества жира подвергаются сгоранию в печени, но так как повышенное сгорание жира в печени должно быть связано с увеличением количества в ней жира, поступившего из периферии, то это, в свою очередь, не может быть не связано с уменьшением количества гликогена в печени. Таким образом указанные авторы предположили, что гормон, влияющий на жировой обмен, не может не влиять и на углеводный обмен. Действительно, было установлено, что после введения препарата передней доли гипофиза крысам, кроликам и кошкам катастрофически и на протяжении очень короткого времени после инъекции исчезает почти весь гликоген печени. В опытах на крысах уже через 5 минут после инъекции печень была нацело лишена гликогена. Уже это заставляло думать о нервных путях передачи раздражения. Такому быстрому исчезновению гликогена из печени должна была соответствовать и очень значительная гипергликемия. Однако сахарная кривая едва повышалась на протяжении 15—20 минут, чтобы в дальнейшем упасть ниже нормы. После введения больших доз экстракта передней доли гипофиза повышения сахара не получилось вообще. Наряду с этим гликогеновые цифры печени в короткие сроки после инъекции были меньше, чем через 1—2 часа, и меньшие дозы были эффективнее бо́льших. Бо́льшие дозы на крысах давали сахарную кривую, вполне схожую с инсулиновой кривой, а длительное введение кроликам на протяжении 9 дней давало депрессию содержания сахара в крови вплоть до концентрации, вызывающей судороги как от соответствующих доз инсулина, несмотря на то, что из печени весь гликоген в виде сахара был отдан в кровь.

Все это заставило думать, что наряду с гормоном, действующим одновременно на жировой и углеводный обмен, в том же препарате передней доли гипофиза содержится гормон, активирующий поджелудочную железу к секреции инсулина —инсулиногенное вещество. Это предположение было подтверждено Ансельмино на морфологической картине поджелудочной железы под действием гормона передней доли гипофиза. Изменения характеризуются увеличением островков, которые сливаются в отдельные комплексы. Ансельмино с сотрудниками назвали это инсулиногенное вещество «панкреотропным» гормоном в параллель к тиреотропному гормону, активирующему функцию щитовидной железы. Таким образом сахар, появляющийся в крови из гликогена печени, не успевает дать повышения гликемической кривой, так как весь его избыток ликвидируется наплывом инсулина в кровяной ток. И не только избыток: под влиянием гормона сахар падает часто ниже имевшейся нормы. Куда девается сахар крови? Он, повидимому, усиленно сгорает, но главным образом уходит в ткани, как под действием инсулина. Это то интересное явление, когда свободная от гликогена печень на время превращается в жировое депо, а периферия становится депо углеводов.

Уже упомянутый Лукке для своего «контринсулярного» гормона показал, что последний перестает действовать при перерезке шейной части спинного мозга, nn. splanchnici и дезиннервации надпочечников. Это вполне определяет участие адреналовой системы в механизме действия гормона Лукке. С другой стороны, было показано, что регулирующий жиро-углеводный обмен гормон передней доли гипофиза Ансельмино также перестает действовать при перерезке чревных нервов. Повидимому, все-таки воздействие надпочечников на углеводный обмен одновременно с действием гормонов задней и передней долей гипофиза вполне обязательно, и укол является парадигмой этого гормонального раздражения. Остается вопрос о том, являются ли гормоны Гуей, Лукке и Ансельмино разными гормонами или одним и тем же гормоном в разных модификациях? Этот вопрос пока неясен, но надо думать, что в передней доле гипофиза существует, конечно, только один гормон, влияющий на углеводный обмен; совершенно ясно, что в препарате Лукке и Гусей отсутствует инсулиногенное вещество, не дающее проявиться гипогликемии.

Поскольку гипофиз так тесно связан с жировым обменом, влияние его инкретов на основной обмен и дыхательный коэфициент кажется очевидным. Несмотря на необычайные трудности изолированного удаления частей гипофиза ряд авторов получил довольно однозначные результаты—понижение дыхательного коэфициента. Поражение передней и задней долей, связанное с гипофункцией железы, как мы видим, влечет за собой сниженное горение жиров и нарастание периферического жира. В соответствии с этим нам понятна картина гипофизарного ожирения. И тем не менее странным образом основной обмен и у этих больных по исследованиям многих авторов оставался в норме. Введением самых различных гипофизарных препаратов также не удается сдвинуть основной обмен.

Что касается специфически-динамического действия, то при гипофизарном ожирении его находят значительно сниженным, хотя и в этом отношении данные литературы довольно противоречивы.

Инсулин. Инсулин противопоставляется гормонам, влияющим на мобилизацию гликогена печени и на выход сахара в кровь (адреналин, щитовидная железа, гипофиз—задняя и передняя доли). Однако было бы ошибкой считать, что антагонизм между этими гормонами прямой и функциональный. Если гормоны, вызывающие гипергликемию посредственно или непосредственно, повидимому, действуют через адреналовую систему, т. е. возбуждают симпатические окончания, то инсулин не парализует симпатических окончаний и не возбуждает блуждающего нерва в полном смысле слова. Хотя он незначительно и снижает кровяное давление, но действие его не антагонистично атропину, и при действии на сердце инсулин не дает эффекта, присущего, например, холину. Сахар, который появляется в крови после депанкреатизации, является именно тем сахаром, который наводняет кровь при впрыскивании надпочечниковых и гипофизарных гормонов. С этой точки зрения всякий диабет в конце концов является гипофизарным или адреналовым диабетом. Это именно доказал известный опыт Гусей: если депанкреатизировать собаку, а затем вырезать гипофиз, то сахар возвращается к норме. Отсутствие поджелудочной железы сказывается в том, что нет модератора для избытков сахара в крови, а панкреотропный или инсулиногенный гормон передней доли гипофиза работает впустую, так как не имеет точки приложения. Такая точка зрения на диабет (Степпун) делает понятными все явления, связанные с диабетом и с действием инсулина. Специальное назначение инсулина заключается в том, чтобы фиксировать гликоген в мышцах и заботиться об его использовании. При наводнении крови сахаром, благодаря ли гликогену из печени при действии адреналина или нагрузкой сахаром, инсулин, может быть, не сразу проявляет свое действие; мы видим это проявление на отрицательных фазах сахарной кривой по прошествии 2—3—4 часов, когда кривая падает ниже нормы. Но мы также знаем, как мощно работает инсулиногенный (панкреотропный) гормон передней доли гипофиза: под действием введения гормона Ансельмино печень лишается через несколько минут всего своего гликогена, а содержание сахара в крови почти не поднимается. При экстирпации поджелудочной железы сахар в крови нарастает; как уже было сказано, это связано с нарушением и жирового обмена: появляется липемия, на место вышедшего из печени гликогена инфильтрируется жир из периферии, а благодаря этому появляются, как всегда в этих случаях, ацетоновые тела в крови. Благодаря отсутствию инсулина избыточный сахар не фиксируется мышцами, а потому, конечно, и не используется в целях энергетических.

Выяснившаяся картина нарушений при дисфункции поджелудочной железы и механизм действия инсулина долго не были ясны, потому что шел длительный литературный спор между приверженцами теории Минковского, Ноордена и др. Одни авторы утверждали, что причина диабета заключается в пониженной способности использовать сахар, а другие, что она—в избыточном распаде гликогена ввиду отсутствия тормозящего действия инсулина, действующего «антидиастатически». Уже Ноорден, предполагая доминирование адреналина при отсутствии инсулина, думал о прямом антагонизме между инсулином и адреналином, действующем «диастатически». Как видно из предыдущего, обе эти точки зрения легко примиряются, так как, повидимому, и тот и другой механизмы нарушения углеводного обмена при экстирпировании поджелудочной железы имеют место, хотя и при несколько другой, уточненной формулировке. То, что дача инсулина увеличивает потребление глюкозы, т. е. улучшает ее использование, было показано многократно. Неверно предположение Ноордена, что инсулин облегчает переход жиров в углеводы,—эта возможность несмотря на все попытки никем пока не доказана (см. выше). Наоборот, при удалении поджелудочной железы дыхательный коэфициент падает, что еще недавно было подтверждено Ринг—Гемпелем и Чэмберс с сотрудниками, исследовавшими дыхательный обмен после упражнения и отдыха собак с удаленной поджелудочной железой; они нашли, что у диабетических собак числа гликогена, сахара и молочной кислоты не дают разницы после или во время работы. Таким образом диабетик мало использует или в эксперименте вовсе не использует углеводов. Этому вполне соответствует картина мышечной слабости и общей адинамии у диабетиков. Известно также, что уксусный альдегид как промежуточный продукт распада сахара нарастает также в опыте in vitro под действием прибавленного инсулина. Этим данным не противоречат опыты на изолированном сердце и мышцах диабетических животных, показавшие, что они потребляют глюкозу. В данных опытах не учитывалось количество потребляемой глюкозы по сравнению с какой-то нормой, ибо, конечно, очевидно, что диабетик не лишается окончательно возможности использовать глюкозу и все-таки опыт с изолированным органом является модельным опытом и не может быть приравнен в полной мере к организму в целом: там мы имеем совершенно другие условия.

Что мешает диабетику использовать сахарную молекулу? Предположение о существовании какой-то особой реактивной формы глюкозы (γ-глюкоза) и о том, что диабетик теряет способность переводить глюкозу в эту форму, не имеет никаких оснований. *Однако можно говорить об особой форме сахара в печени и в мышцах*, без которой организм не использует углеводы: это особая форма сахара—*гликоген*. Диабетический организм не использует сахара, потому что он теряет способность образовывать гликоген и в мышцах и в печени. Это положение легко доказуемо. У животного с экстирпированной поджелудочной железой гликогена мало и в печени и в мышцах. Инсулин понижает сахар крови, таким образом сахар куда-то из кровяного тока исчезает. В настоящее время доказано, что он накапливается как в печени, так и в мышцах. Благодаря образованию такой «реактивной» формы сахара, как гликоген, под воздействием инсулина, все приходит к норме: печень вновь набирает сахар (в виде гликогена), жир из печени уходит, исчезают кетоновые тела, выбрасывание азота как признак превращения белков в сахар прекращается, а гликоген в мышцах вновь способствует использованию сахара организмом—потребление сахара увеличивается.

Это представление о гликогене как «реактивной форме» сахара заставляет думать, что смысл отложения именно гликогена в печени не является лишь образованием своего рода сахарного депо. Почему-то все в организме приспособилось к тому, чтобы иметь не вообще сахарные запасы, а иметь их в виде гликогена.

Когда печень теряет способность откладывать гликоген, то сахар, идущий из кишечника без пользы, проходит через организм и выбрасывается вон. Инсулин одновременно способствует синтезу гликогена и использованию сахара. Таким образом для использования сахара нужен гликоген. Остается вопрос, почему диабетик, неспособный к образованию гликогена в мышцах, способен все-таки к работе; повидимому, мышечная работа в известной мере осуществима и без наличия гликогена, хотя этот путь и не является привычным и нормальным для организма—наступает свойственная диабетикам адинамия. Эмбден показал, что работа может совершаться за счет углеводов, если только организм способен начать процесс использования углеводов от соединения фосфорного сахара—так называемого лактацидогена. Диабетический организм, повидимому, способен образовывать лактацидоген, исходя не из гликогена, а непосредственно фосфорилировать имеющийся в его распоряжении сахар. Этот путь, однако,—только запасный путь, потому что полного использования сахара в этом случае не бывает и оно наступает лишь тогда, когда под действием инсулина мышцы и печень обогащаются гликогеном.

Не только диабетическая гипергликемия со всеми ей сопутствующими явлениями исчезает под действием инсулина,—исчезает любая гипергликемия и улучшается всякое состояние, когда печень лишена гликогена. Потому и возможна предложенная Фальта Mastkur при помощи дачи инсулина: с накоплением гликогена в печени жир из печени переходит на периферию. О самом механизме накапливания гликогена под действием инсулина ничего не известно, несмотря на работы некоторых авторов (Лессер, Леви и др.) в этом направлении.

Белковый обмен и его гормональная регуляция

Жировой и углеводный обмен, как мы видели, непосредственно и тесно связан между собой, так что одновременно и при помощи тех же нервных путей осуществляются передвижки жиров и углеводов в противоположных направлениях. Белковый обмен не изолирован от этих передвижек и, как мы увидим, связан с жировым и углеводным обменом через посредство процессов, совершающихся в печени. Связь эта не непосредственная и одновременная,—изменения в белковом обмене наступают после начала образования кетоновых тел.

Пищевой белок унифицируется при помощи протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта и превращается в такие продукты распада его, которые могут быть так или иначе использованы клетками организма. Предположение Абдергальдена о том, что всасываются только аминокислоты, т. е. последние продукты расщепления белка, оказалось не совсем верным. Благодаря работам, преимущественно из школы Лондона, мы теперь знаем, что всасываются и полипептиды. Резорбированные аминокислоты (вероятно и пептиды) попадают прямо в кровь и, адсорбированные красными тельцами (Збарский, Константино), разносятся по всему организму. Во всех тканях и органах идет построение из этих сравнительно низкомолекулярных обломков свойственного каждой клетке, ее особенного белка. Однако какая-то часть пищевых аминокислот дезаминируется (теряет свою NH_2-группу), превращается таким образом в жирную кислоту и ликвидируется так или иначе, в результате чего появляются в моче аммиак и мочевина. Другая часть служит для построения веществ особого назначения, например, гормонов, креатина, экстрактивных веществ, глютатиона с его окислительно-восстановительной функцией и т. д. С другой стороны, тканевый белок недолговечен: и он служит источником аминокислот, появляющихся в межуточном обмене, транспортируемых от одной ткани к другой, и теряется в потоке пищевых аминокислот, о которых только что было упомянуто.

Разграничить экзогенный и эндогенный обмен таким образом совершенно невозможно, и мы лишь чисто аналитически можем говорить о двух сторонах одного обмена. Построение белков в клетках происходит, повидимому, при помощи тех же клеточных ферментов, которые в клетке дробят белковые молекулы, превращая их в низкомолекулярные обломки. По крайней мере мы до сих пор не знаем специальных «синтеаз». Нам известны ферментативные процессы в пробирке, которые при одних условиях среды заставляют протекать реакцию слева направо, а в других—справа налево ($\rightleftarrows$). У растущего организма превалируют процессы построения пластического материала клетки, главным образом белков, но если измельчить ткани и органы и в термостате следить за процессом так называемого аутопротеолиза, то окажется, что клетки тканей растущего организма по сравнению со взрослым сильнее переваривают свой собственный белок. Повидимому, построение белка в клетках и его протеолитический распад осуществляются при помощи тех же ферментов.

То, что клетки ткани служат своего рода белковым резервом для всего организма, доказывается не только косвенно существованием протеолитических ферментов в клетках. Если собаку длительно кормить бензойной кислотой, то она на протяжении всего опыта выделяет гиппуровую кислоту, т. е. соединение из бензойной кислоты и аминокислоты—гликоколя. Этот гликоколь организм поставляет сам, повидимому, из своих белковых запасов. При цистинурии больной, даже не получая белковой пищи, выделяет непрерывно аминокислоту—цистин, при алькаптонурии выделяет производное аминокислоты тирозина—гомогентизиновую кислоту. И ту и другую кислоту эти больные образуют из своих белковых клеточных резервов. Лосось во время нереста теряет свою мощную туловищную мускулатуру и переплавляет ее на огромные молоки. Все это указывает, что перенос белков с одного места на другое или отдача из белковых комплексов определенных аминокислот существует в прижизненных условиях.

То, что клеточные протеолитические ферменты действительно существуют, можно заключить из того, что любая размельченная и взвешенная в воде ткань при полном исключении бактериальных процессов, поставленная в термостат, переваривается собственными ферментами; процесс этот называется аутолизом.

Изучение характера этого процесса привело к установлению ферментов, участвующих в нем. Самым мощным клеточным ферментом является катепсин, оптимум действия которого лежит при pH=3,7—4. Кроме этого оптимума все ткани и органы содержат еще два одинаковых оптимума переваривания (приблизительно pH=5,5 и pH=7,5).

Эти три оптимума можно обнаружить в любой животной клетке, если работать с более или менее чистой смесью клеточных ферментов и измерять протеолиз на более или менее чистом и постоянном белке, например казеине. Нам чужда мысль о специфичности ферментов каждой ткани и органа, которые переваривают исключительно свой белок. Полное совпадение оптимумов переваривания чистого белка любым ферментным комплексом из любой клетки заставляет думать, что ферменты идентичны, а специфичны лишь условия их работы в определенной тканевой среде (Степпун и сотрудники). Таким образом специфичность фермента заменяется представлением о специфичности процесса. Наиболее активный тканевый фермент работает в достаточно кислой среде ($pH=3,8$), которая как будто не вяжется с нашим представлением о нейтральности реакции тканевых «соков». Это банальное представление, конечно, неверно. Клетку нельзя мыслить как однородный мешок с жидкостью определенной кислотности. Ячеистая структура протоплазмы заставляет думать о периферических слоях этих ячеек, об избирательной адсорбции H^+ и OH^- на определенных участках и о создании в этих точках очагов закисления и защелочения (Степпун). Этим дается возможность работы то одному, то другому ферменту. Таким образом протеолиз в клетке может усилиться благодаря увеличению количества ферментов и благодаря улучшению условий работы для фермента созданием наиболее оптимальных условий среды. В процессе жизни протоплазмы беспрерывно сменяются очаги закисления очагами защелочения, потому одновременно в разных участках периферических слоев протоплазмы или последовательно в этой же точке может течь ферментативный процесс то под действием фермента, оптимум которого лежит при $pH=3,8$ (пепсиназа, катепсин), то под действием фермента с оптимумом при $pH=7,5$ (триптаза). Благодаря совместной работе нескольких ферментов происходит дробление собственного белка клеток.

Если многие ткани и органы, повидимому, могут явиться белковым резервом, то центральное место белкового депо занимает печень, запасы которой зависят в значительной мере от пищи, как это известно нам для углеводов. Этот получивший разные названия белок (Фойт, Ноорден, Лютье) может быть наблюдаем в гистологической картине печени в виде глыбчатых отложений (Берг). Интересно отметить, что эти белковые глыбки исчезают под действием адреналина и иода.

Зависимость между углеводами и белками в печени выясняется из опыта воздействия инсулина на животных (крыс) с белковыми включениями в печени. Эти крысы требовали огромных доз инсулина, чтобы вызвать у них гипогликемию. Когда же гипогликемия наступала, то исчезали и белковые глыбки. Объясняется это (Пашкис) переходом белка в гликоген. Далее было показано, что при перекармливании белковой пищей печень значительно увеличивается в размерах, при этом она накапливает пищевой белок и при голоде отдает его в значительно большей мере, чем другие органы (Грунд). Это было подтверждено многими авторами (Зейтц, Готье, Степпун и Тимофеева), и точку зрения на печень как на белковое депо поддерживает такой знаток патологии печени, как Фишлер.

Уже выше было упомнуято о зависимости между углеводным обменом и белковыми запасами (включениями) печени при воздействии на них адреналина и инсулина. С другой стороны, такая зависимость выясняется из патологии. Мы знаем, что диабетический организм отдает больше сахара, чем у него находится в распоряжении. Откуда берется этот сахар? Как уже говорилось выше, предположение о переходе жирных кислот в сахар не могло быть подтверждено достаточно доказательными экспериментами. Зато белок как источник гликогена и сахара нам хорошо известен. Диабетик выводит повышенное количество азота в виде аммиака и мочевины, а из дезаминированных продуктов распада белка строит сахар, который беспрерывно выбрасывается, так как располагать своим сахаром диабетик неспособен. Наиболее вероятным является предположение, что местом образования сахара из белка является печень, тем более что и в печени в значительной мере происходят процесс дезаминирования и процесс мочевинообразования.

Косвенным доказательством связанности углеводного и белкового обмена через посредство процессов, протекающих в печени, являются сахарные нагрузки. Кривая складывается из двух слагаемых: алиментарный сахар и благодаря раздражению рефлекторно выброшенный сахар из печени;

этому выбрасыванию сахара в период подъема кривой соответствует и выбрасывание полипептидов, т. е. продуктов белкового распада как отзвук протекших протеолитических процессов на смену обеднения печени гликогеном (Сокольников). Это же явление наблюдается при введении адреналина, когда вся кривая строится из гликогеновых запасов печени—и в это время, как мы видели, исчезают глыбчатые включения белка в печени.

Таким образом, выход гликогена из печени связан с мобилизацией ее резервного белка. Одновременно выход гликогена связан с поступлением жира в печень из периферии и образованием кислых продуктов (кетоновые тела). Мобилизация белка является в первую голову расщеплением белковой молекулы, а расщепление, как мы видели, должно протекать под действием катепсина в очагах закисления ($pH=3{,}8$), для чего нужны водородные ионы. Как раз они и имеются в нужный момент налицо, так как процесс протекает с образованием кетоновых тел. В этом способствовании созданию очагов закисления мы и видим биологический смысл образования β-оксимасляной и ацетоуксусной кислот.

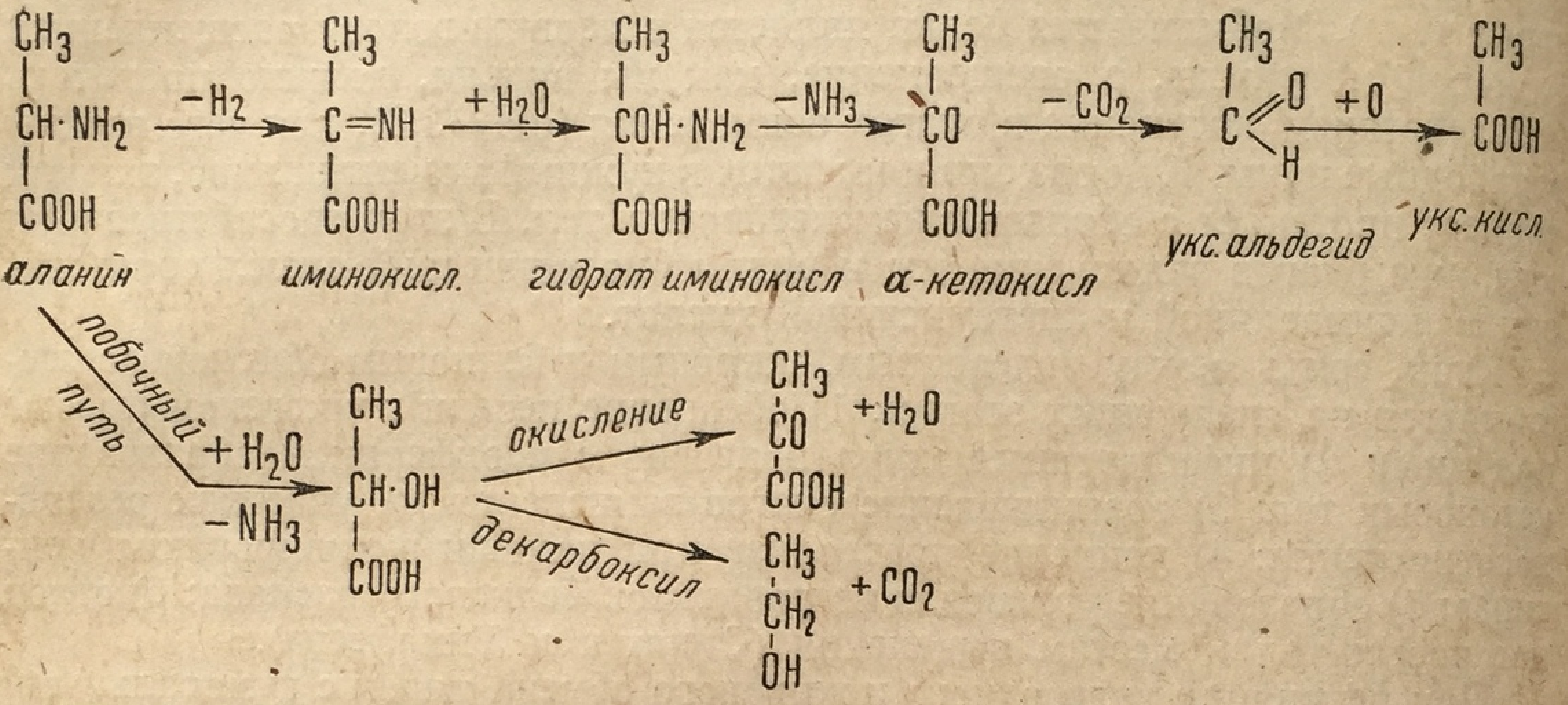
Итак, связь между углеводным, жировым и белковым обменом осуществляется на следующих этапах: 1) обеднение печени гликогеном (любые причины); 2) инфильтрация жира в печень с периферии и образование кетоновых тел; 3) возникновение очагов закисления на участках резервного протеина; 4) усиление протеолиза при помощи активирования пепсиназ; 5) образование углеводов из продуктов белкового распада; 6) отход кетоновых тел к местам выделения (Степпун и Тимофеева).

При регуляции углеводного и жирового обмена рядом с гуморальными факторами на первый план выступает и центральная регуляция этих обменов. Казалось бы, и белковый обмен должен был бы регулироваться при участии нервной системы. Недавние опыты Фрейнда и Графе сделали это предположение весьма вероятным. Все те нарушения, которые касаются тепловой регуляции, поражают неизвестные центры, регулирующие белковый обмен. Эти авторы показали, что после выключения теплорегуляции несмотря на невозможность получения лихорадки белковый обмен поднимается на очень высокий уровень. Проводящими путями они считают симпатические нервы, а местом приложения передачи раздражения—печень. Эти опыты в значительной мере совпадают с представлением о печени как о белковом депо. С этой точки зрения грандиозные потери белка при тяжелых инфекциях объяснялись бы повреждением (токсинами) аппаратов, регулирующих теплообразование, и соседних центров, влияющих на белковый обмен. Во всяком случае, влияние инфекции на белковый обмен—элективное и не совпадает с повышением всего уровня обмена, как, например, при даче инкретов щитовидной железы (см. дальше).

Переходим теперь к другому процессу, интересующему нас с точки зрения гормональных воздействий,—к дезаминированию аминокислот, о чем выше мы неоднократно упоминали.

Из дискутированных многократно в литературе путей дезаминирования аминокислот в настоящее время безусловно установлен как главнейший—путь окислительного дезаминирования. Фактически это обозначает, что отщепление аминокислот является процессом потребления кислорода. Потому усиление окислительных процессов в организме под теми или иными влияниями (например, инкретов щитовидной железы) должно вести к повышенному образованию аммиака и мочевины. Окислительное дезаминирование проходит через стадию кетокислот, т. е. через превращение группы $\underset{|}{\overset{|}{C}}H_2—NH_2$ в группу $—\underset{|}{\overset{|}{C}}=O$ при выходе NH_3. Образовавшаяся от дезаминирования кетокислота теряет

CO_2 и превращается в альдегид, который затем окисляется в жирную кислоту и в качестве таковой испытывает превращения, общие всем жирным кислотам. Другой возможный побочный и не опровергнутый для животной клетки путь есть гидролитическое дезаминирование с образованием оксикислоты. Эта оксикислота может дальше при окислении превратиться в кетокислоту. Тогда в этой стадии второй путь уравнивается с первым. Или оксикислота теряет CO_2 и переходит в спирт, что для животной клетки очень мало вероятно. Все это выражается следующей схемой:



Аммиак, образовавшийся при дезаминировании, частично идет на нейтрализацию кислот, возникающих в процессе межуточного обмена, неиспользуемых и выделяющихся с мочой (например, ацетоуксусная и β-оксимасляная кислота), частично соединяется с углекислотой и через ряд сложных промежуточных стадий в печени при участии ее фермента—аргиназы—дает начало мочевине.

Щитовидная железа. Повидимому, только щитовидная железа принимает непосредственное регулирующее участие в белковом обмене. Тангаузер неправильно считает это положение недоказанным, полагая, что это действие на белковый обмен не избирательное, что под действием инкретов щитовидной железы усиливаются вообще все окислительные процессы, а потому и окисление белка, что ведет к значительному повышению основного обмена. Повидимому, это все-таки не так. Уже давно было показано, что инкрет щитовидной железы способен усиливать протеолиз печени в пробирке, если печень взята от гипертиреоидного животного. С тех пор ряд авторов подтвердил и дополнил этот эксперимент. На аутолизе целых животных было показано, что подготовленные кормлением щитовидной железой животные (мыши) значительно обогащаются ферментами—пепсиназой и триптазой, причем действие их идет более или менее пропорционально количеству тиреоидного гормона. Недавно это же было показано для печени крыс, причем сила аутолиза дает возможность оценивать препарат щитовидной железы. Было показано, что это усиление протеолиза органов после прижизненной гипертиреоидизации распространяется на целый ряд органов и, между прочим, и на такой резистентный к внешним влияниям орган, как сердце. Не только аутолиз сердца усиливается, но и прижизненно в нем увеличивается количество продуктов распада белков. С другой стороны, животные, лишенные щитовидной железы, показывают уменьшение количества протеолитических ферментов в клетках.

Это усиление активности протеолитических ферментов, которые только что перечисленные опыты сводят к увеличению количества ферментов ткани, имеет в своей основе, повидимому, и другие механизмы. Может быть, тироксин является прямым активатором протеолитических процессов. Вейль и Ландсберг даже показали, что протеолиз в пробирке усиливается, если к аутолизату прибавить тироксин.

Из этого видно, что инкреты щитовидной железы влияют непосредственно на протеолитический процесс в клетках, благодаря чему увеличивается количество продуктов распада белка в тканях и органах. Этот распад идет без потребления кислорода и по сути своей является гидролизом. Если бы одновременно не были усилены окислительные процессы в организме, дальнейшая обработка продуктов распада белка при помощи оксидативных реакций была бы невозможна. Но мы знаем, что при гипертиреоидизации значительно увеличивается выбрасывание азота из организма благодаря усиленному образованию мочевины. Как мы видели, образование мочевины тесно связано с окислительным дезаминированием аминокислот—единственной фазой, в которой при распаде белковых тел участвует кислород. Значит, при избыточном действии инкретов щитовидной железы, или гипертиреоидизме, мы имеем: 1) избыточное образование продуктов распада белка и 2) избыточное дезаминирование их. Первый процесс является своеобразным и особым воздействием на белковый обмен, второй—лишь вовлечением белков в общее усиленное горение у гипертиреотиков.

Мы теперь знаем, что носителем активных свойств щитовидной железы является ее коллоид—белковое вещество, в построение которого вовлечены иодированные соединения типа тироксина. Отдачей коллоида, выходом его в кровяной ток заведует гипофиз, его тиреотропный гормон. Коллоид выходит в кровяной ток в неактивном состоянии в виде белка (вероятно, глобулина), далее он с кровяным током заносится в ткани и органы и оседает в их клетках. Тканевый протеолиз освобождает из коллоида действующее начало, которое регулирует, в свою очередь, как протеолитические тканевые процессы, так и окислительные процессы и, между прочим, окислительное дезаминирование аминокислот. Есть много указаний на то, что дело обстоит именно так: при действии тиреотропного гормона увеличивается содержание иода в крови, однако основной обмен не повышается, т. е. активного тироксина мы в крови не имеем; печень животных обедневает гликогеном значительно позже, чем при действии активного инкрета,—создается впечатление, что неактивный коллоид вышел в кровь и где-то фиксировался в качестве депо. Ненахождение в кровяном токе тироксина также указывает на правдоподобность приведенной выше концепции (Степпун).

Нельзя, наконец, не упомянуть о последнем механизме воздействия щитовидной железы на белковый обмен—это усиленный протеолиз благодаря ацидозу и образованию «очагов закисления» на периферических слоях протоплазмы. Как мы видели в главе об углеводной и жировой регуляции обмена, инкреты щитовидной железы мобилизуют гликоген печени, а потому вызывают образование ацетоновых тел. Везде, где возникают ацетоновые тела, усиливается протеолиз ферментами, работающими в кислой среде. Это явление, повидимому, присуще всем гормонам, вызывающим мобилизацию гликогена печени, как и отсутствию гормона (инсулина), делающего печень неспособной синтезировать гликоген. Потому в том же направлении, кроме мало активной щитовидной железы, должны действовать адреналин, гипофизарные диабетогенные гормоны и отсутствие инсулина, т. е. панкреатический диабет. В отношении печени все диабеты одинаковы. Если при ренальном и флоридзиновом диабете почки пропускают так много сахара, что организм исчерпывает все свои сахарные запасы, чтобы поддержать уровень сахара крови на нормальной высоте, то недостаток сахара покрывается перестройкой на сахар продуктов распада белка.

Совершенно то же мы видим при панкреатическом диабете. Всякий недостаток гликогена в печени, исчерпание его запасов всегда ведет к образованию сахара из белков печени в первую очередь, являющейся, как мы видели, настоящим белковым депо. Мы высказали предположение о механизме белкового распада в этом случае и участия в нем кетоновых тел, появляющихся всегда, когда гликогена в печени мало и необходимо пополнение его запасов из белка, но сам факт образования сахара из белка при диабетических состояниях стоит вне всякого сомнения. При длительном и постоянном введении адреналина или гипофизарных гормонов мы можем также лишить печень гликогена при помощи флоридзина или депанкреатизации. В этих случаях должен наступить момент, когда белок начнет превращаться в сахар. Мы уже выше говорили о том, что в избыточном сахаре при экстирпации поджелудочной железы виноват гипофиз и вырезать поджелудочную железу или вводить диабетогенный гормон (контринсулярный) гипофиза—это совершенно равнозначные явления. Возникает ли этот механизм перехода белка в сахар лишь при патологических состояниях (диабет) или такие процессы в известной мере протекают и в норме? Как нам кажется, необходимо принять точку зрения Абдергальдена, что такой механизм не может возникать спонтанно и исчезать при возвращении к норме и что в норме он имеет место, и лишь необычайность размеров процесса создает впечатление нового качества.

Водный и минеральный обмен и его гормональная регуляция

Водный обмен. Вода является количественно доминирующей частью животного организма. Наиболее богатые водой плазма и лимфа содержат свыше 90% воды, большинство тканей и органов—около 80%. Значительные потери воды организмом ведут безусловно к смерти, существование живой клетки без воды совершенно немыслимо, и поэтому следует говорить о пластическом значении воды для построения клетки. В этом отношении она совершенно равноправна, например, с протеинами—основным пластическим материалом протоплазмы: частички белка находятся в коллоидном состоянии в виде золей; только это состояние придает всей системе те многообразные свойства, без которых существование клетки немыслимо. Состояние это, в свою очередь, только и возможно при наличии дисперсионной воды. Вода является генеральным растворителем для всех веществ, транспортируемых с места на место. Уже поступление ингредиентов пищи из желудочно-кишечного тракта требует наличия растворителя для продуктов ферментативного расщепления и сам ферментативный процесс мыслим лишь в водной среде. В водной среде—плазме и лимфе—переносятся вещества из клетки в порядке так называемого эндогенного обмена. Само представление о диффузионных токах и об осмотическом давлении неразрывно связано с представлением о растворителе—воде.

Коллоидное состояние, главным образом, протеинов, т. е. эмульсоидов, так называемых лиофильных коллоидов, связано со способностью белка к образованию ионов, что, в свою очередь, связано с гидратацией этих ионов, т. е. со связыванием воды каждой ионизированной частичкой. Электролитные ионы в разной степени гидратизированы.

В целом ряде чисто химических реакций вода принимает непосредственное участие. Всякий гидролиз проходит с накладыванием воды на места разрыва связей. Так, при расщеплении белка связь CO—NH разрывается по формуле $CO - NH + H_2O = COOH + NH_2$. Подобную же реакцию мы имеем при расщеплении жиров, углеводов или нуклеиновых веществ. Нам известны и другие реакции в организме, протекающие с потреблением частички H_2O, например $CH{=}CH + H_2O = CH.\ OH{-}CH_2$. С другой стороны, мы знаем и об образовании воды в течение тех или иных реакций, и главная из них—это образование воды в конечной фазе всех окислительных процессов наряду с углекислотой; так, 100 г жиров при полном сгорании дают 107 г воды, 100 г полисахаридов—55,5 г воды и 100 г белка—41,3 г воды. Наконец, в организме протекают одновременно окислительно-восстановительные реакции, когда водород воды идет на восстановление, а ее кислород—на окисление, аналог чего в органической химии известен как реакция Канницаро. Итак, мы видим, что если еще условно можно разграничить белки, жиры и углеводы как пластический калористический и энергетический материал, то вода входит непосредственно во все эти процессы использования материалов, служа, кроме того, той средой, в которой это использование протекает. Весь водный приход организма составляется из воды, воспринятой с пищей, и воды, образующейся в интермедиальных реакциях организма; другие реакции истребляют частички воды; главная часть отходит с мочой, калом, через кожу и с выдыхаемым воздухом.

Задержка или отдача воды организмом, главным образом, связана с его потерями или накоплением веществ, служащих его пластике, калорике или энергетике. Всякое отложение жира связано с огромной задержкой воды жировой тканью. При отложении гликогена удерживается по весу в 3—4 раза больше воды, чем, может быть, и объясняется точка зрения на печень как на водный резервуар.

Что касается воздействия белка на ретенцию воды, то существующий экспериментальный материал недостаточен, чтобы вынести то или другое решение, но вполне очевидно, что белок не может не удерживать больших количеств воды как лиофильный коллоид. Правда, мы не имеем таких депо белка, как мы имеем депо жира или даже гликогена, и спонтанные накопления белковых резервов едва ли имеют место. Выше было упомянуто о белковых резервах печени и о накоплении ею белка при больших протеиновых нагрузках,—при этом, конечно, ретинируется и вода. При повышенном азотистом обмене наступает диурез. Некоторые авторы склонны думать, что диурез не является следствием отдачи тканями белка, а лишь воздействием продуктов распада белка и, в первую очередь,—мочевины. Несомненно, что мы здесь имеем дело с обоими механизмами. При ликвидации запасов гликогена и в особенности жиров наступает обильное выделение воды. Когда ожирелые находятся на скудной и бедной солями диете, то ликвидируются жиры, и трудно себе представить, что потери в весе, наблюдаемые при лечении ожирелых, относятся исключительно к ликвидации их органических веществ—главным образом, жиров; потери в весе являются, главным образом, потерей воды, сопровождающей жир, а может быть и гликогена.

Вторым главнейшим фактором, влияющим на ретенцию и отдачу воды, являются соли и, в первую очередь, конечно, NaCl. Организм стремится к поддержанию изоосмии, поэтому всякие перегрузки поваренной солью должны вести к удержанию воды и, наоборот,—к отдаче воды при диете, бедной солью. Примером такой отдачи всем организмом воды при высокой концентрации солей на одном месте служит «насасывающее» действие Na_2SO_4, неспособного к резорбции в высокой концентрации (слабительные соли). Конечно, не только этот механизм имеет место. При даче бикарбоната натрия, где мы имеем кислый ион HCO_3 рядом с Na^+, больные, склонные к задержке воды, получают отек. Так как умеренная дача любой кислоты не ведет к отеку, то этим свойством, повидимому, специфически обладает Na^+, в особенности в присутствии Cl^-, так как при бессолевой диете один бикарбонат удерживает лишь незначительные количества воды. Вообще можно сказать, что в отношении задержки или отдачи воды ионы в значительной мере влияют друг на друга. В зависимости от присутствия второго иона определяется то или иное направление первого. Так, соли кальция действуют вообще диуретически, но только при значительном снижении дачи NaCl; в обратном случае и соли кальция действуют на задержку воды. Результат варийрует также в зависимости от щелочности или кислотности пищи, которая и сама по себе и в зависимости от одновременной дачи тех или иных солей может совершенно изменить водный баланс. Таким образом, было бы большой ошибкой говорить о влиянии определенного иона на водный обмен как о решающем факторе. Таким образом, многие, а может быть все влияния, которые способны изменять определенные физико-химические системы, имеют значение и для водного обмена. В эти взаимоотношения между веществом и средой в клетке как активный регулятор вклинивается нервная система. При поражении определенных частей продолговатого мозга или серого бугра наступает полиурия, как и при раздражении блуждающего нерва, который несет в себе, повидимому, секреторные пути, идущие к почкам. Раздражение симпатического нерва дает обратный эффект. Первым, кто показал связь между водным обменом и состоянием центральной нервной системы, был Клод Бернар: одновременно с мобилизацией сахара при его «уколе» начиналось выделение воды. Позже было сделано наблюдение, что при этом повышается концентрация хлористого натрия мочи. Таким образом укол Клод Бернара является одновременно сахарным, жировым, водным и солевым. Мы уже раньше говорили о том, что эксперимент не подтверждает существования какого-то единого и определенного сахарного центра; повидимому, мы имеем дело с целым рядом коррелятивно связанных областей центральной нервной системы. При уколе в серый бугор наступает полиурия без повышенного выделения соли, что указывает на диференциацию между центральным действием на водный и солевой обмен. Возможно допустить существование еще выше лежащих центров, так как известно, что чисто психические травмы вызывают полиурию. При раздражении симпатической части вегетативной нервной системы количество выводимой воды уменьшается благодаря сужению сосудов и, наоборот, увеличивается при раздражении блуждающего нерва благодаря расширению сосудов. Еще Клод Бернар и многие его последователи находили, что при перерезке nn. splanchnici количество мочи увеличивается; отсюда надо заключить, что симпатические пути действуют задерживающе на диурез. Несомненно, однако, что мы не можем удовольствоваться изучением влияния нервной системы на почечный диурез; совершенно очевидно, что это влияние распространяется и на обмен воды между тканями и кровью. Рассматривать этот процесс как чисто диффузионный, осмотический или гидродинамический было бы большим упрощенчеством. К сожалению, водным обменом между тканями и кровью при тех или иных воздействиях на центральную нервную систему интересовались гораздо меньше, чем отдачей или задержкой воды через почку. Критическая оценка обоих факторов при несахарном мочеизнурении только и дала возможность вскрыть механизм этого заболевания. С центральной регуляцией водного обмена тесно связана его гормональная регуляция, к рассмотрению которой мы и перейдем.

Мы уже говорили о том, что в первую очередь жиры, гликоген и, вероятнее всего, белки удерживают воду, поэтому все воздействия на эти виды обмена в смысле мобилизации вещества и особенно ликвидации его в порядке повышения обмена должны влиять на повышение выведения воды. Первое место в этом отношении занимает щитовидная железа. Связь между водным обменом и щитовидной железой вполне показательно выявляется на гипотиреотиках в виде так называемой микседемы, т. е. своеобразной отечности. Уже Эппингер в эксперименте над собаками показал, как дача щитовидной железы и тиреоидектомия антагонистически влияют на выделение воды. Так, выделение воды в норме у собак после дачи 300 см^3 воды равнялось 185 см^3, при одновременной даче щитовидной железы—315 см^3, а после удаления щитовидной железы в том же опыте—90 см^3. Эти данные вполне соответствуют очень слабому диурезу гипотиреотиков, и выделение ими большого количества мочи после дачи препарата щитовидной железы заставило рассматривать инкреты щитовидной железы как «физиологическое мочегонное». При подкожном введении гипотиреоидным собакам раствора поваренной соли на месте инъекции наблюдается долго не проходящий отек. Если гипертиреоидным кроликам ввести гипертонический раствор сахара, то приток воды из ткани в кровяной ток значительно задерживается, а вместе с тем и диурез. Эти явления прямо указывают на роль тканевой воды при нарушениях со стороны щитовидной железы.

Изолированные органы тиреопривных животных при пропускании через них питательной жидкости отекают гораздо быстрее, чем нормальные.

Что касается механизма вполне очевидного действия инкрета щитовидной железы на диурез, то в первую очередь надо думать об обменном действии его. Мы уже выше говорили о том, что и гликоген и жиры, главным образом, удерживают большие количества воды, что всякая потеря гликогена и жира влечет за собой отдачу воды. Белки, как эмульсоиды или гидрофильные коллоиды, содержат большие количества гидратационной воды, и с потерей белка эта вода должна освободиться. Инкрет щитовидной железы влияет сразу на все виды обмена: ликвидируется гликоген в печени, жир уходит с мест своего отложения, и в моче появляются продукты, показывающие усиленный распад белка. Понятно, что при этом отдается и вода. Интересно, что содержание сернокислых солей отечной жидкости больного по наблюдениям Дисбалла увеличилось под влиянием щитовидной железы, что объясняется усиленным белковым распадом. Таким образом, диурез после дачи щитовидной железы во всяком случае не почечного, а тканевого происхождения. Существует ли механизм действия помимо влияния на ликвидацию продуктов материального накопления, т. е. непосредственно на обмен воды между тканями и капиллярами, решить не легко. На существование подобного механизма, однако, указывают опыты ряда авторов, показавших, что если одновременно с дачей щитовидной железы сделать внутривенное вливание поваренной соли, то диуреза в короткий срок после этого не наступает. Таким образом, быстро наступающая гидремия является последствием воздействия на обмен между клеткой и капилляром и, вероятно, на водопроницаемость эндотелия капилляров. Понятно, что так или иначе накапливающаяся в кровяном токе вода под действием щитовидной железы уходит не только через почки, а любым экстраренальным путем и, в первую очередь,—через кожу. Те крайности водоотдачи и задержки воды, которые мы видим как последствие гипер- или гипотиреоидизма, не являются, конечно, вновь возникающими качествами организма. В норме та же щитовидная железа активно регулирует диурез вокруг какого-то динамического равновесия, легкие отклонения от которого мы видим у пастозных, склонных к полноте или худощавых людей с их особенностями водного обмена различного чувства жажды, различной склонностью к отдаче воды кожей и т. д.

Поскольку щитовидная железа регулирует водный обмен через воздействие на запасы жиров гликогена и белков, постольку такое же влияние не может не быть свойственно другим железам, инкреты которых влияют на те же факторы. Понятно, что это действие может совершенно извращаться другими наслоениями инкретов той же железы или побочным действием того же инкрета; так, диуретические свойства задней доли гипофиза через воздействие на гликоген в печени (а потому и на жир и белок) совершенно покрываются специальным антидиуретическим фактором, действующим центрально или ренально (об этом дальше), но во всяком случае не через изменения обмена; адреналин в первой своей фазе действия на сосуды уменьшает диурез.

О действии инсулина на водный обмен известно немного. При диабете выделяется сахар, что сопровождается выделением соответствующего количества воды (Lösungswasser). Повидимому, причина этого выделения лежит в нарушении изоосмии крови (увеличение сахара в крови) и стремлении тканей к уравниванию этих нарушений. Отсюда жажда диабетиков. При даче инсулина происходит задержка воды. Ретенцией объясняется и увеличение веса больных на 1 кг и больше в день при даче небольших доз инсулина, которые способствуют отложению жира (Mastkur). Одновременно с накоплением на периферии жира накапливается под действием инсулина и гликоген печени, который также способен к связыванию воды. По Цунтцу гликоген связывает при своем отложении в клетках 3—4-кратное количество воды.

Вторым главным регулятором водного обмена является задняя доля гипофиза. Уже в XVII столетии была известна странная болезнь, которая выражалась в том, что больные и выделяли и потребляли огромное количество воды. Болезнь эта получила название «несахарного мочеизнурения». Количество выделенной мочи достигает при этом заболевании 20 л в сутки. В середине прошлого столетия появилось предположение о связи этого заболевания с неправильным функционированием гипофиза, его задней доли. Более старые работы указывают на диуретическое и антидиуретическое действие экстрактов или на две прямопротивоположные фазы действия того же препарата. Только Молитор и Пик окончательно доказали антидиуретическое действие гормонов задней доли. Мы, однако, не склонны вообще отрицать действия задней доли гипофиза на увеличение диуреза. Но это воздействие вполне покрывается антидиуретическим фактором, и лишь препараты, в которых этот фактор более или менее отсутствует, выявляют диуретическое свойство «гормона» задней доли (мы, конечно, имеем дело с множественностью разнодействующих гормонов). Что касается механизма действия антидиуретического гормона, то вопрос не может считаться окончательно решенным. Одни авторы считают местом приложения гормона ткань и повышенную отдачу воды под действием инкрета, другие считают местом приложения гормона почку. Вейль из клинических наблюдений делает вывод, что отсутствие гормона лишает ткани способности связывать воду.

Ряд авторов видит после дачи гормона гидремию и объясняет ее переходом воды из ткани в кровяной ток. В противовес этому мнению Эмэ, Фромгерц и др. полагают, что гормон действует непосредственно на почку. Очень важно указание Фромгерца на то, что действие гормона может быть диуретическим и антидиуретическим в зависимости от одновременной нагрузки водой.

В опытах различных авторов слишком мало, как нам кажется, учитывалось качество вводимого препарата, а между тем это, конечно, играет важнейшую роль. Нельзя один препарат сравнивать с другим, не имея отправной точки сравнения, и нельзя один препарат употреблять наряду с другим, приготовленным совсем иначе. Только недавно введена биологическая стандартизация препаратов задней доли гипофиза специально на антидиуретический эффект, и только теперь мы имеем возможность изучить влияние препаратов на диурез при различных условиях.

Тангаузер полагает, что гормон действует в основном антидиуретически—это первичная фаза; во второй фазе может наступить диурез, который он считает не связанным с гормональным эффектом и рассматривает как «реактивное» явление. Нам кажется, что эту вторую фазу можно объяснить влиянием на материальные запасы, главным образом, в печени, т. е. ликвидацией гликогена в первую очередь. Первичным местом воздействия гормона Тангаузер считает почку, что, конечно, косвенно не может не быть связано с отдачей воды тканями.

Таким образом, гормон накладывает как бы тормоза на диуретический процесс в почке, управляя выделением воды и модерируя избыточную отдачу. При поражении гипофиза мы должны ожидать чрезмерной отдачи воды или явления несахарного мочеизнурения. Клиницисты наблюдали появление болезни при опухолях мозга, травмах и водянке; Франк впервые локализовал связь поражения гипофиза с данной клинической картиной (поражение гипофиза пулей). В дальнейшем было показано, что введение активного гормона задней доли уничтожает кардинальные признаки заболевания и прекращение лечения возвращает болезнь к прежнему состоянию. Таким образом в случае поражения гипофиза заместительная терапия себя оправдала вполне. Однако, наблюдались случаи, когда гормональный препарат оказывался неактивным. В таких случаях оправдывалось предположение, что для успеха гормонального эффекта нужна интактность каких-то высших центров или нижележащих проводящих путей. Так как вторая возможность в большинстве случаев могла быть исключена, то оставалось первое предположение. Участие центральной нервной системы в регуляции водного обмена было выше рассмотрено. Интересно отметить, что выделение громадных количеств мочи в классических случаях несахарного мочеизнурения не сопровождается соответствующим вымыванием соли. Экспериментально мы подобную полиурию получаем при поражениях гипоталамической области и серого бугра. При уколе в дно IV желудочка выделение мочи сопровождается выделением соли (правда, в различные периоды по времени), почему этот «водный укол» является одновременно и «солевым уколом». Тангаузер высказывает предположение, что регуляция водного и солевого обмена исходит из одного центрального места, от которого идут центробежные пути через межуточный мозг к вегетативным центрам в продолговатом мозгу. Всякое поражение этой части ведет к полиурии.

Таким образом, две внутрисекреторные железы действуют непосредственно на водный обмен организма—щитовидная железа и задняя доля гипофиза: первая—без участия центральной нервной системы непосредственно на водный обмен между тканями и капиллярами, вторая—первично на центральную нервную систему и через нее на почку.

Другой механизм действия гормонов, влияющих на мобилизацию гликогеновых запасов, жира или на ликвидацию белка (щитовидная железа), состоит в том, что гликоген, жир и белок связывают воду и при деградации их молекул освобождаются большие количества воды. Поэтому все гормоны, влияющие на уничтожение резервов организма, одновременно выводят бóльшие или меньшие количества мочи. Инсулин, способствующий отложению жира и гликогена и останавливающий распад белков с переходом их в гликоген, задерживает воду.

Минеральный обмен. В животном организме найдено большое разнообразие минеральных составных частей. Безусловно установлены: натрий, калий, литий, кальций, магний, железо, медь, цинк, марганец, алюминий, хлор и иод, бром, фтор, сера, фосфор, мышьяк, силиций, бор и титан, в костях следы редких элементов церия лантана и дидима.

Большинству из этих элементов присуща индивидуальная физиологическая роль,—достаточно вспомнить роль кальция в костеобразовании, в процессе свертывания крови или его воздействия на вегетативную нервную систему, роль иода в образовании высокоактивного гормона щитовидной железы, роль железа в образовании пигментов крови или серы для построения глютатиона, играющего столь значительную роль в восстановительно-окислительных процессах.

Всем минеральным веществам в форме электролитов присуще одно свойство—создание и поддержание в соках и тканях определенного осмотического давления. В этом отношении хлористому натрию принадлежит главенствующая роль. На осмотическое давление коллоидные вещества клетки почти не воздействуют. Постоянный уровень осмотического давления поддерживается минеральными ионами. Клетка имеет возможность в случае нужды отдавать в кровяной ток избыток осмотически активных веществ, но, с одной стороны, и кровь должна поддерживать известную изоосмию с клетками, с другой—отдача клеткой осмотически активных веществ для поддержания изоосмии стоит иногда в противоречии с потребностями клетки в этих веществах для процессов специального назначения. Потому изоосмия должна поддерживаться и другими механизмами.

При построении высокомолекулярных веществ из низкомолекулярных образующиеся вещества теряют свою осмотическую активность и, наоборот, низкомолекулярные осмотически активные вещества могут адсорбироваться на коллоидных частичках и этим выбывать из числа факторов, влияющих на осмотическое давление. Но этот механизм для клеток далеко не достаточен. Очень важным является то обстоятельство, что пограничные слои протоплазмы полупроницаемы,—они пропускают одни вещества и не пропускают другие,—другими словами, обмен веществ совершается далеко не только по законам диффузии: существуют приспособления, действующие против этих законов. Полупроницаемость перепонок также не является раз навсегда установленным механизмом как с качественной, так и с количественной стороны. Специфическая проницаемость меняется в зависимости от существующих условий, причем перепонка способна пропускать вещество в одном направлении и не пропускать в противоположном. Эта избирательная проницаемость периферических слоев протоплазмы и клеточных оболочек распространяется, конечно, и на минеральные ионы. Так, ионы хлора проходят в красные тельца, а ионы натрия остаются в плазме. Таким образом, эритроциты человека не содержат натрия, зато включают весьма значительные количества калия. К этому присоединяется возможность изменения химической структуры или физико-химического состояния минеральных веществ, проникающих в клетку, с чем существенно меняется их отношение к полупроницаемым перепонкам: так, кальций, а может быть и калий дают комплексные соединения с белком, теряя свойства иона; фосфор вступает в сложные эфирные связи или переходит из первичного фосфата во вторичный и наоборот, меняя этим свою способность проходить через клеточные перепонки и т. д. Все это указывает на то, что поддерживание осмотического давления на определенном уровне является для клетки не механическим процессом уравнивания различных концентраций и неорганизованным потоком с мест большей концентрации к местам с меньшей, а активным клеточным процессом, обеспечивающим рядом с изоосмией необходимые электролиты для специфических функций в клетке.

Мы рассматриваем здесь лишь те обменные факторы, которые так или иначе регулируются гормональными воздействиями. С этой точки зрения нас не могут не интересовать хлориды щелочных металлов натрия и калия ввиду их взаимной зависимости и, главным образом, кальций и фосфаты, обмен которых регулируется специальной эндокринной железой (паращитовидные железы).

Хлориды $NaCl$ и KCl являются наиболее осмотически активными электролитами. Концентрация хлористого натрия, которая определяет так называемый «физиологический раствор» поваренной соли (0,85—0,9%), и есть та ее концентрация в соках и большинстве тканей организма, которая поддерживается на довольно постоянном уровне.

Ионам натрия и калия принадлежит главенствующая роль в деле транспорта воды в организме. Если в организм вводить избыточные количества воды, то выделение воды всегда сопровождается соответствующим выбрасыванием хлоридов. С другой стороны, при нагрузке солью почки справляются с выделением лишь определенного количества соли, вследствие чего соль задерживается, что, в свою очередь, ведет к жажде, т. е. к потребности в воде. Выделение соли происходит преимущественно почками; пот содержит до 0,35% солей, а кал—1% и выше. При солевых нагрузках без соответствующей дачи воды ткани отдают воду, благодаря чему нарушается изоосмия, и рефлекторно возникает жажда. При даче соли (или очень соленой пищи) per os резорбируется количество соли, соответствующее осмотическому давлению крови или немного больше, так как содержание хлоридов в плазме незначительно увеличивается. Часть пищевой соли откладывается в органах и тканях, конечно, по мере потребности; больше всего отложений в подкожной клетчатке. При полном удовлетворении потребностей ткани и избыточном содержании их в плазме тканевая вода переходит в кровь, благодаря чему и восстанавливается осмотическое давление в кровяном токе, а избыток соли и воды выводится через почки. Подкожная клетчатка является своего рода депо для хлористого натрия для тех случаев, когда организм в нем остро нуждается. Таким случаем оказывается дача пищи и потребность в соляной кислоте для переваривания ее; при этом рефлекторным путем мобилизуются хлориды, попадающие в первую очередь в кровь, что сопровождается временным выделением хлоридов с мочой. Во второй стадии пищеварения мобилизация хлора заканчивается, и начинается обратный процесс—всасывание хлора экзогенного и эндогенного происхождения и отложение его в депо. Таким образом, в депо под влиянием введения пищи происходит возобновление запасов хлора (Бонгейм). Если человека лишить хлоридов, то он упорно сохраняет свои запасы, что выражается не только в понижении диуреза, но и в прекращении образования кислого желудочного сока (Роземан). Общее количество хлоридов человеческого организма приблизительно равняется 150 г, каждодневный приход соответственно потребности—5—20 г.

Если хлор в хлористом натрии может быть заменен бромистым натрием, так что в желудке даже выделяется HBr, что, конечно, представляет только теоретический интерес, то едва ли натрий (Na^+) может быть заменен другими катионами и в особенности калием (Ka^+), так как эти ионы физиологически неравноценны и в значительной мере антагонистичны.

Na_+ сравнительно легко задерживается; K^+ очень легко отдается организмом; K^+, повидимому, имеет специфическое отношение к работе сердца и, вероятно, мышц, что несвойственно Na^+, который, в свою очередь, имеет свои особенные функции (например, защелачивание кишечного содержимого). Нельзя не упомянуть и о работах Цвардемакера, который особые свойства K^+ сводит к радиоактивности калия, которая совершенно отсутствует у натрия. Для функционирования организма нужны в одинаковой мере и Na^+ и K^+.

После этого краткого введения переходим к гормональному воздействию на солевой обмен.

Наиболее четкое влияние на солевой обмен имеет, повидимому, регулирующая и водный обмен задняя доля гипофиза. Мы уже говорили о том, что гормон задней доли влияет и непосредственно на водный обмен между кровью и тканями. Моча, выделенная после введения гормона в уменьшенном количестве (антидиуретический эффект), имеет большую молекулярную концентрацию. Особенно много в этой моче хлоридов. При одновременном введении больших количеств воды усиленное выделение хлоридов наблюдается и при бедной хлоридами пище. Помимо хлора выделяется и большое количество K^+ и Na^+, эффект наступает уже через 25—30 минут после введения (питуикрина). Предположение о непосредственном влиянии гормона на пропускную способность почек подтверждается опытами Старлинга и др. на его сердечно-легочно-почечном препарате. В этих опытах выделение хлора в единицу времени значительно повышалось. Данные относительно влияния питуитрина на содержание хлора в крови противоречивы, однако, солидные работы Фромгерца указывают на падение хлора в плазме, что он объясняет значительным выделением через почки. Несомненно, что дело не только в почках, а в непосредственном влиянии на ткани в отношении утери способности тканей поглощать хлориды. При экстирпации почек повышается содержание хлора в сыворотке. Повидимому, механизм влияния питуикрина на солевой обмен должен быть объяснен двояко: 1) влиянием на почки в отношении проницаемости почек для хлоридов и 2) влиянием на тканевый обмен в отношении пониженной способности тканей к связыванию их. Вейль, Э. Мейер и др. отличают в клинической картине несахарного мочеизнурения два типа заболевания; первый тип характеризуется гиперхлоремией, второй—гипохлоремией или нормохлоремией. Мейер считает, что первая форма—чисто ренальная, клинически более легкая, вторая разыгрывается, главным образом, по линии воздействия на тканевой обмен хлоридов и является более тяжелой, как сопровождаемая предельным обеднением тканей водой. Мейер указывает на то, что питуитрин действует только при втором типе заболевания. Однако, Тангаузер полагает, что исключить в одной форме влияние непосредственно на почки или считать влияние на почки чем-то вторичным, в настоящее время не представляется возможным: «Это насилие над фактами—выдвигать на первый план нарушение тканевого обмена как патогенетического момента несахарного мочеизнурения и отодвигать влияние на почки на второй план» (Тангаузер).

Уже при рассмотрении водного обмена указывалось на отдачу воды под действием инкретов щитовидной железы. Это выделение воды сопровождается и большой отдачей $NaCl$ тканями, а особенно печенью. В опытах Фужимаки и Гильдебранда отдача $NaCl$ с мочой после введения 1 мг тироксина кролику возросла в среднем с 350 мг до 1 276 мг в 28-часовом опыте, в то же время подача $NaCl$ из тканей увеличилась на 1 700 мг. Если одновременно вводить внутривенно поваренную соль, то отдачи не наступает. Эта отдача $NaCl$ предположительно объясняется увеличением солепроницаемости (и водопроницаемости) эндотелия капилляров, а не влиянием соли непосредственно на почки. Лишенные щитовидной железы животные необычайно медленно отдают введенный $NaCl$. Так, собаки после тиреоидектомии в течение трех часов после солевой нагрузки отдают лишь 30% принятой соли, в то время как до операции они отдавали 50%.

У человека отдача $NaCl$ после введения тироксина весьма значительна; так, количества $NaCl$ до введения тироксина равнялись в моче 5,0; 4,6; 1,06; 8,48; 7,86 г, а в дни после введения 2 мг тироксина соответственно 9,44; 13,16; 13,36; 14,39; 11,92 г и т. д. Источником повышенной отдачи хлора, как выше было указано, являются все ткани и органы. Бенгейм считает, что и тут происходит исключительная мобилизация хлоридов из депо, т. е. подкожной клетчатки.

Что касается надпочечников, и в частности, адреналина, то нельзя говорить о каком-нибудь ясно выраженном влиянии этих гормонов. Большинство исследователей наблюдало у людей и животных задержку выделения хлора под действием адреналина, другие находили усиленное выделение. Несомненно значительно увеличивается содержание натрия и калия в моче. Собственно говоря, можно с уверенностью предполагать, что отдача организмом солей сопровождает отдачу воды под действием адреналина; отдача же воды связана с мобилизацией гликогена. В зависимости от состояния гликогеновых запасов и от дозы адреналина будет вместе с водой вымываться и соль. Целый ряд авторов наблюдал снижение хлора в крови и сыворотке после дачи адреналина,— это говорит о влиянии адреналина на тканевой солевой обмен. При экстирпации одного из надпочечников у людей, наоборот, наблюдали на клиническом материале повышение содержания хлоридов в сыворотке. Адреналин также уменьшает всасывание поваренной соли.

Еще меньше известно о влиянии инсулина на солевой обмен, в частности на обмен поваренной соли. Известно, что содержание хлоридов в крови увеличивается под воздействием инсулина, что является понятным как симптом противопоставления инсулина адреналину. Как правило у нормальных и диабетических животных количество K^+ в крови и лимфе резко падает.

Препараты зобной железы в опытах Бенгейма обнаружили эффект значительного снижения хлора в сыворотке и крови, вследствие чего он и применял эти препараты в некоторых случаях избыточности кислотности желудочного сока.

Мы лишь кратко коснулись влияния зобной железы, хотя по существу можно говорить лишь о влиянии определенного препарата зобной железы. С этой же точки зрения мало пригодны и те немногие известные работы, которые говорят о влиянии на солевой обмен гормонов яичников и семенников. К сожалению, и в них говорится лишь об определенных патентованных препаратов без указания на эквивалент активности, выраженный в физиологических «единицах действия». Влияние на обмен NaCl и KCl в организме трудно поддается изучению как очень стабильный фактор, чем и объясняются противоречия в литературе. Повидимому, «условия опыта» играют здесь решающую роль и опыт обесценивается окончательно, когда в одних опытах употребляют «овогландоль» (один из препаратов яичников), а в других говорится просто о применении «препаратов яичников», которые явно не могли и не должны были проявлять специфического гормонального эффекта. При изучении воздействия гормонов на любой обмен мы должны требовать, чтобы в тех случаях, когда не применяется химически индивидуальное гормональное вещество, был бы, по крайней мере, известен биологический valor применяемого препарата и была бы уверенность в отсутствии в нем побочно действующих веществ.

Кальций и фосфор в обмене неразрывно связаны между собой. Это явствует хотя бы из того, что кости, представляя собой громадный резерв кальция для организма, одновременно являются и резервом для фосфора, так как кальций депонирован в виде фосфата кальция; поэтому мобилизация кальция в тех случаях, когда источником мобилизации является кость, не может не вести к одновременной отдаче иона фосфорной кислоты. Робисон первый показал, что различные элементы костей содержат разное количество фермента фосфатазы, которая освобождает фосфорную кислоту из ее эфирных связей. Эта реакция протекает лишь в значительно защелоченой среде, что ведет к образованию трикальцийфосфата, который и откладывается в кости. С другой стороны, кость содержит и значительные количества карбоната кальция, который легко насыщается кислыми валентностями, так что при ацидозе есть всегда возможность вымывания кальция из кости. В эксперименте и было показано, что при длительной даче организму кислых валентностей содержание углекислого кальция в костях падало; таким образом организму обеспечено не только депо углеводов, жиров, белков и в известной мере воды (см. выше), но и резервы кальция и фосфора.

Роль фосфорной кислоты в организме, повидимому, чрезвычайно велика и многообразна. Мы уже говорили о том, что в виде трикальцийфосфата фосфор является материалом для построения костей и, вероятно, его резервом. В крови и соках однометальные и двуметальные соли фосфорной кислоты (NaH_2PO_4 и Na_2HPO_4), из которых первая является щелочной, а вторая кислой, уравновешиваясь вокруг определенной точки кислотности, поддерживают постоянство кислотности среды в организме, являясь ее буфером. Помимо этого ион фосфорной кислоты входит в целый ряд как пластических веществ животной клетки, так и межуточных продуктов, возникновение которых необходимо для обеспечения определенного обменного процесса. Так, фосфор, с одной стороны, входит в состав ядерных веществ клетки (нуклеопротеидов), так называемых фосфатидов (лецитин, кефалин), с другой стороны—играет огромную роль в процессе использования, повидимому, и всасывания сахаров; образование фосфорнокислых эфиров сахара и фосфорнокислых эфиров глицерина решает вопрос об использовании сахара в энергетических целях.

Количество фосфорной кислоты во взрослом организме достигает 1,5 кг (!), а каждодневная потребность его в фосфоре составляет около 3 г. Подсчитано, что 2% веса тела падает на фосфорную кислоту костей. Все это указывает на бо́льшую значимость фосфорной кислоты в обмене.

Многочисленные эксперименты над животными показали, что организм способен перерабатывать неорганический фосфор на его органическое соединение. Эта возможность имеет большое значение в жизни организма, так как дает возможность покрывать потребность в фосфорной кислоте для липоидов или ядерных веществ из костного депо. Понятно, что при длительной недостаче в пищевом фосфоре это должно отражаться на костяке и вести к заболеванию всего организма. Определение отношения выделяемого N к выделяемому фосфору может дать некоторые указания на источник фосфора в смысле его органического или неорганического происхождения: так, было показано, что при длительном голодании выделенный фосфор имел частично неорганическое происхождение и был, повидимому, выделен из костного депо.

Что касается кальция, то он в количественном отношении имеет гораздо меньшее распространение в тканях, чем фосфор; 99% всего кальция в организме мы находим в костях и лишь 1% во всем остальном организме. Тем не менее существование клетки без Ca^{++} немыслимо. 0,7—1,4% веса взрослого организма составляет кальций, а потребность его, примерно, 1 г и выше (CaO). Избытки данного кальция удерживаются организмом, и это лишний раз убеждает нас в том, что мы имеем в организме настоящее депо извести. Ретенция только и возможна при наличии резервуара. В опыте при каждодневной даче 15 г молочнокислой извести в течение 50 дней организм удерживал 60 г CaO. Так как отношение антагониста Ca^{++}, иона K^{+} к кальцию в нормальном организме довольно постоянно, то такая ретенция кальция ведет и к задержке выделения калия. При этом повышено выделение натрия и магния—лишнее доказательство того, что изолированного обмена определенного иона не существует, и лишь чисто аналитически и из соображений дидактики можно думать и говорить об «обмене кальция». Избытки удержанного кальция сравнительно легко потом опять отдаются организмом. Только в том случае, если дача кальция сопровождается одновременной дачей фосфатов, возможно отложение фосфорнокислого кальция в депо.

Нормальное содержание кальция в крови равно 9—11 мг%; содержание фосфатов в сыворотке взрослых равно 2—3 мг%. Не весь кальций крови или, во всяком случае, сыворотки находится в состоянии ионизированного или способного к ионизированию кальция: такое положение указывало бы на то, что в сыворотке находятся только растворы солей извести и, значит, на способность таких соединений к диализу. Показано, что в сыворотке имеются и недиализирующие соединения извести, т. е., повидимому, связанной с высокомолекулярными комплексами белка, составляющими как бы часть этой новой белково-кальциевой молекулы. При помощи ультрафильтрации удастся разделить обе эти части сывороточного кальция. Первая, молекулярнодисперсная, часть составляет приблизительно 70% всей извести, вторая, коллоиднодисперсная часть—30%.

Из всего сказанного о взаимоотношении извести и фосфорной кислоты понятно, что для состояния кальция в сыворотке огромное значение имеет наличие в сыворотке фосфорных ионов.

Мы уже в начале этой главы говорили о значении кислых и щелочных валентностей для ретенции или отдачи извести костями. То же приходится сказать о форме или состоянии извести в сыворотке и взаимоотношении ее с ионами фосфорной кислоты. Наличие кислотности способствует растворимости кальция, защелочение ведет к выпадению кальция. Если не принимать во внимание коллоидальнодисперсного кальция, а только его ионизированную часть, то формула Гаулэнда дает довольно хорошее представление о разных формах кальция в сыворотке и их взаимном переходе:

$$Ca_3(PO_4)_3 + 2H_2CO_3 \rightleftarrows 2CaHPO_4 + Ca(HCO_3)_2 \rightleftarrows 2Ca^{++} + 2HPO_4'' + Ca^{++} + 2HCO_3''.$$

Что касается всасывания кальция через кишечник, то Абдергальден предполагает, что он всасывается лишь в ионизированной форме. Возможно, что это и так, но несомненно, что не только ионизация решает вопрос о возможности всасывания его через кишечную стенку, а все условия, особенно минеральной среды в кишечнике в момент всасывания. По опытам Цукмайера существуют даже условия, когда кальций всасывается в коллоиднодисперсном состоянии. Отдача извести организмом происходит главным образом через кишечник, но и с мочой выделяется значительное количество извести. Выделение с мочой повышается при одновременном притоке большого количества кислых валентностей,—наоборот, при защелочении организма повышенное количество выделяется с калом. Род пищи в этом отношении играет настолько решающую роль, что при питании грудных детей материнским молоком большое количество извести выделяется с мочой, а при переходе на коровье молоко начинает превалировать выделение с калом. Особенно много извести выделяется с калом в виде кальциевых солей жирных кислот при нарушениях всасывания жиров.

В данном контексте мы не останавливаемся на огромной роли кальция и фосфатов в протекании жизненных процессов и переходим непосредственно к *гормональной регуляции обмена кальция* и связанного с ним фосфора. Повидимому, только одна внутрисекреторная железа или, точнее, ее инкрет, влияет активно и непосредственно на кальциевый обмен. Этот инкрет продуцируется *паращитовидными железами* и лишь в последнее время подчеркивается роль зобной железы. Еще в 1880 г. Вейс в клинике Бильрота показал, что оперативное удаление зоба тогда ведет к явлениям тетании, когда одновременно с щитовидной железой удалены и паращитовидные железы. Ввиду того что состояние тетании заставляло думать о наличии в организме судорожного яда, то явилось предположение об измененном обмене при удалении паращитовидных желез и о возникновении вследствие этого яда или о выпадении нормального вещества, нейтрализующего какой-то яд межуточного обмена. Так как в моче после тетанических судорог находили увеличенное количество органического основания гуанидина и его производных и так как сам гуанидин вызывает судороги, то постпаратиреопривную тетанию пробовали объяснить возникающим в обмене гуанидином. Но так как гуанидиновое отравление никогда не снижает содержания кальция в крови, что является кардинальным симптомом паратиреопривной тетании, то, повидимому, сущность паратиреопривной тетании не лежит в отравлении гуанидином.

Если собакам удалить паращитовидные железы, то у них наступает тетания, причем нормальное количество кальция в крови падает с 13—14 мг% до 5—6 мг%. Введение кальция таким животным совершенно снимает судороги, и при длительном введении припадки совершенно исчезают. Таким образом, очевидно, что функция паращитовидных желез и тетания после паратиреоидектомии теснейшим образом связаны с кальциевым обменом. Особенно это было подтверждено после того, как Коллипу удалось получить деятельное начало (не в чистом виде) из паращитовидных желез, которое не только уничтожало припадки постпаратиреопривной тетании, но и значительно увеличивало содержание кальция в крови нормальных собак.

Если при тетании у человека снижено количество кальция в сыворотке и при введении препарата паращитовидных желез состояние улучшается, то сомневаться в связи заболевания с этими железами не приходится.

Падение кальция после паратиреоидектомии наступает уже в первый день после операции. Когда кальций достигает лишь на $^1/_3$ нормы, могут наступить судороги; они наступают всегда, когда кальций падает, примерно, наполовину и больше. При этом отношение недиализирующейся части к диализирующей изменяется в пользу второй. Содержание кальция в мышцах даже увеличивается, в других тканях остается без перемен; заметное уменьшение наблюдается в мозгу и почке.

О механизме снижения кальция в крови известно очень мало уже потому, что полный кальциевый баланс до и после паратиреоидектомии никем еще детально не изучался, а частичные данные по обмену полны противоречий. Во всяком случае, можно сказать, что не приходится объяснять снижение кальция при удаленных паращитовидных железах изменением способности ассимилирования иона кальция или его выделения.

Если при рахите мы часто наблюдаем при нормальном количестве кальция в крови значительное уменьшение фосфора, то при тетании падение кальция сопровождается **увеличением** общего фосфора, особенно фосфатного иона. Количество неорганического фосфора иногда удваивается; при этом липоидный фосфор остается на том же уровне; надо отметить, что выделение фосфора падает и с мочой и с калом, таким образом устанавливается значительная ретенция фосфора.

К сожалению, незначительные количественные колебания кальция и фосфора по отношению ко всему организму до и после паратиреоидектомии и значительные лишь для крови или ткани, где мы устанавливаем легко и точно разницы в миллиграммах на 100 г крови, не дают возможности точно учесть содержание кальция и фосфора в скелете после удаления паращитовидных желез. Так как мы не знаем в скелете мест, из которых подается кальций в кровь и в которых он фиксируется, то на анализ необходимо брать весь костяк, и те различия в миллиграмм-процентах, которые в крови играли решающую роль, при анализе всего скелета совершенно не получат своего отображения. Таким образом, трудно экспериментально проверить какие бы то ни было гипотезы, касающиеся процессов, разыгрывающихся на поверхности самих костей. Мы говорим, главным образом, о возможности возникновения щелочных очагов, при которых работает костная фосфотаза; благодаря этому отщепляется большое количество фосфорной кислоты, которая требует в щелочной среде очень много извести для образования трикальцийфосфата. Кровь и некоторые ткани подают эту известь, и количество кальция в крови падает. Однако фосфорной кислоты из ее эфиров отщепляется (наличие их в организме очень большое) гораздо больше, чем имеется в распоряжении кальция, и избытки попадают в кровь, увеличивая ее количество, что и наблюдается при тетании. При этом скелет должен обогащаться трикальцийфосфатом. Косвенно на это указывают опыты Бюльбринга, который на оперированных крысах несмотря на снижение кальция в крови видел значительную ретенцию пищевого кальция, и общее количество кальция всего организма было больше, чем у контрольных крыс. Однако имеются и опыты, приводящие к противоположным результатам. Правильность высказанной гипотезы значительно подтверждается и тем, что требуемое ею образование очагов защелочения на кости или хрящах подтверждается общим алкалотическим состоянием после паратиреоидектомии. Всякий приток щелочей к организму действует путем снижения концентрации ионов кальция в направлении усиления тетании; приток кислых валентностей улучшает состояние благодаря мобилизации растворимых соединений кальция, т. е. усиленной ионизации его соединений. Как известно, простая гипервентиляция может вызвать приступ тетании вследствие огромной утечки углекислоты, т. е. потери организмом кислых валентностей. Защелочение организма и в этом случае ведет к обеднению тканей и крови диссоциированными, т. е. активными соединениями кальция. Увеличение фосфатов в крови, конечно, не является причиной тетании, так как при нагрузке фосфатами уровень их в крови подымается значительно выше, чем при паратиреоидектомии, но тетании не наступает.

Как уже было указано, введение кальция оперированным животным спасает их от тетании, т. е. от повышенной нервной возбудимости, фибриллярных подергиваний и судорог. При внутривенном введении начавшийся припадок судорог моментально купируется, и при повторной даче кальция животное ничем не отличается от здорового. Интересно, что в качестве «заместительной терапии» может быть применена любая соль кальция кроме фосфата кальция, который своим ионом фосфорной кислоты даже ухудшает состояние тетании. В известной мере и стронциевые соли могут заменить кальций при тетании, однако в значительно бóльших токсических дозах. Определенный род пищи может влиять на тетанию в положительном смысле; зависит это, главным образом, от того, является ли эта пища ацидогенной или алкалигенной и сколько кальция в усваиваемой форме она содержит. В частности, молоко предупреждает тетанию благодаря его кальцию; молоко, искусственно лишенное кальция, больше не предохраняет от тетании.

Интересно, что перевязка желчного протока улучшает паратиреопривное состояние благодаря тому, что перевязка препятствует утечке значительных количеств кальция в желчный пузырь.

Облучение ультрафиолетовыми лучами или дача рыбьего жира или витамина D повышает содержание кальция в крови и тем самым спасают оперированных животных от приступов тетании. При соответствующей дозировке удается поддерживать жизнь животных в течение продолжительного времени. Если, таким образом, сам ион кальция дает эффект заместительной терапии в отношении вещества, обмен которого изменяется без паращитовидных желез, то, заменяя железы их гормоном, можно посредством его восстановить, не давая кальция, правильный обмен вещества в организме.

Как мы уже упоминали, деятельный препарат из паращитовидных желез поднимает кальций крови не только паратиреопривных, но и нормальных животных. Максимум изменения наступает у собак через 15—18 часов, при этом увеличивается главным образом недиализирующая часть кальция. Если уровень кальция в крови превосходит 20 мг%, то наступают характерные для гиперкальциемии явления отравления. Такого эффекта легче достичь у нормальных животных (собак) повторной дачей препарата. В последних случаях после небольшого снижения фосфора крови наступает повышение, идущее параллельно повышению кальция.

Эффект повышения уровня кальция в крови как у нормальных, так и оперированных травоядных животных значительно хуже, чем у кошек и у собак. При длительных введениях препарата наблюдается часто, что действие препарата падает по мере введения. Изучение этого явления на крысах показало, что крысы приобретают «иммунитет» настолько, что уровень кровяного кальция возвращается к норме. Это явление, повидимому, надо связать с представлением Коллипа об образовании антигормонов (см. выше главу «Общая биохимия и химия гормонов»).

Когда изменяется сама костная ткань, например, в эксперименте отравления фосфором, тогда введение гормона и не повышает содержания кальция в крови. Это определенно говорит о связи между функцией паращитовидных желез и костью как кальциевого депо. Это, впрочем, доказано на гистологической картине кости после введения гормона. Повидимому, гормон воздействует на остеогенную ткань в смысле регулирования обменных процессов в самой кости.

При воздействии гормона скелетная мускулатура имеет немного повышенное содержание кальция, в других исследованных органах наличие кальция не изменено, и все-таки мы имеем явное указание на то, что кальций при действии гормона черпается из какого-то депо, которое способно в большом количестве откладывать кальций в запас: таким депо является только кость. Было, например, показано, что если нагрузками извести обогатить организм кальцием и после возвращения цифр кровяного кальция к норме ввести гормон, то уровень кальция в крови поднимается на значительно бо́льшую высоту, чем у контрольных животных, необогащенных кальцием (Рейсс). В этом же смысле говорят опыты Вальтнера, получившего остеопороз у крыс после кормления бедной кальцием пищи и дачи гормона паращитовидных желез. На молодых кроликах однократное введение очень большой дозы гормона (240 единиц) ведет к гистологической картине обезызвествления кости. Повидимому, параллельно падает и содержание фосфора в кости, однако в этом отношении мы имеем лишь отдельные указания. Таким образом, предположение, что скелет является источником кальция при повышении его уровня в крови после введения гормона паращитовидных желез является наиболее вероятным.

Если паратиреоидектомия действует на ретенцию кальция положительно, то гормон, наоборот, способствует отдаче его. Выделение извести с мочой увеличивается: при применении очень больших доз гормона на крысах удавалось увеличить выделение кальция с мочой в 50 раз (!). Максимум достигался на 4-й день введения; но и тут обнаружилось прекращение действия гормона; наступающий своеобразный иммунитет и выделение кальция приходили к норме (Пегслей). После такого опыта крысы в течение долгого времени не реагировали больше на введение гормона.

Помимо мочи введение гормона увеличивает выделение кальция с калом. Все эти явления наблюдаются после массивных доз гормона. Тренделенбург показал, что очень маленькие дозы, наоборот, снижают выделение кальция с мочой.

Роль зобной железы в известковом обмене за последнее время выяснилась окончательно. Несомненно, что она является функциональным антагонистом паращитовидных желез в смысле регулирования уровня кальция в крови, тканях, главным образом в костях.

Экспериментально при тимектомии наблюдается гибкость трубчатых костей и замедляется заживление искусственных переломов. Оперативное вмешательство сопровождается повышенным выделением извести в кале и моче; впоследствии было установлено повышение и в крови. Дальнейшие работы показали, что после операции кости обедневают кальцием, куры кладут яйца с мягкой скорлупой. Из всех этих опытов явствует, что наличие зобной железы держит уровень кальция в тканях и крови на определенном, для организма нужном уровне и препятствует его выделению с мочой и калом.

Правильность этих установок подтверждается обратным опытом—опытом введения активных препаратов тимуса: плотность костной ткани увеличивается, фрактуры заживают ускоренно. Недавно Ничке, а также Рейсс показали, что введение особого экстракта зобной железы снижает кальций крови. Опыты по определению извести в костях убеждают, что под действием этих препаратов костная система на 30% обогащается известью. Повышение кальция в крови после дачи гормона паращитовидных желез компенсируется одновременным введением экстрактов зобной железы. Снижение кальция крови, впрочем, по данным Ничке достигается также введением препаратов селезенки и лимфатических желез, полученных Ничке тем же способом, что и тимусовые экстракты. Если это так, то едва ли можно говорить о специфическом в отношении действия на кальциевый обмен гормона зобной железы.

Другие эндокринные железы, конечно, также могут влиять на содержание кальция в крови, тканях. Однако это стоит либо в связи с тонизированием (адреналин) той или иной части вегетативной нервной системы, либо это действие косвенно идет через паращитовидные железы (гонады). В последнее время в передней доле гипофиза найдено вещество, стимулирующее функцию паращитовидных желез,—так называемый «паратиреотропный гормон» Ансельмино и Гоффмана.

КЛИНИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Проф. Н. А. Шерешевский (Москва)

I. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ДИАГНОСТИКА

С развитием отдельных медицинских специальностей, естественно, совершенствуются методы исследования, и в настоящее время методика исследования эндокринной системы сделала известные успехи. В огромном большинстве случаев мы имеем возможность поставить точный диагноз поражения отдельного звена эндокринной цепи. Это не представляет, в сущности, больших затруднений, так как симптоматология эндокринных заболеваний изучена хорошо и для каждого поражения той или другой железы имеется ряд характерных признаков. Трудности заключаются, главным образом, в том, что при поражении одной железы всегда вовлекаются в страдание (в силу сложных коррелятивных взаимоотношений) и другие железы, и при установлении диагноза приходится учитывать состояние всего эндокринного аппарата в целом. Не следует при этом забывать и тот чрезвычайно важный факт, что заболевания эндокринных желез очень часто сочетаются с поражением внутренних органов, нервной системы, органов чувств, половой сферы и пр. Это заставляет нас прежде всего подвергнуть эндокринного больного детальному обследованию со стороны всех органов и систем и только тогда специально исследовать его эндокринный аппарат.

Так как функцией этого аппарата по преимуществу является регулирование роста организма, его физического и психического развития, обмена веществ и пр., то при заболевании желез внутренней секреции, главным образом, и нарушаются рост, физическое и психическое состояние больного, обмен веществ.

При огромном большинстве заболеваний эндокринной системы всегда меняется самый облик больного, поэтому осмотру больного нами придается исключительное значение. Уже по одному выражению лица мы легко узнаем базедову болезнь (испуганно-гневное выражение), по увеличению конечностей и укрупнению их, прогнатизму нижней челюсти—акромегалию. По дымчато-бронзовой окраске слизистых оболочек и кожных покровов в связи с общей слабостью, желудочно-кишечными явлениями, падением кровяного давления и пр. мы без затруднений диагносцируем аддисонову болезнь.

Само собой разумеется, что при перечисленных заболеваниях существует еще целый ряд чрезвычайно существенных признаков со стороны внутренних органов, нервной системы, костно-мышечного аппарата, кожных покровов, слизистых оболочек и т. д. Эти признаки должны быть приняты во внимание при общей оценке наблюдения.

Рост (гигантский, карликовый, нормальный), вес, худоба, ожирение, распределение волос по телу, степень их развития или отсутствие (на лобке, подмышечных впадинах, бороде, усах, голове), сухость и влажность кожи, пигментация ее, отечность, характер подкожной клетчатки, глазные симптомы (блеск, редкое мигание, выпячивание, симптом Грефе, Мебиуса и пр.), симптомы со стороны нервной системы, колебания температуры тела—все это может дать прямые или косвенные указания на поражение эндокринных желез.

Из дальнейшего изложения будет видно, что все эти изменения, группируясь в целые комплексы симптомов, чрезвычайно характерны для строго определенных заболеваний каждой из этих желез и не только дают точные указания на локализацию поражения в том или ином звене этой системы, но и определяют функциональное состояние пораженного органа в смысле усиления или понижения его функций.

Необходимо также считаться с малейшими уклонениями от нормы в психическом и физическом состоянии больного для конечной оценки наблюдения при заболеваниях гормонотворного аппарата.

Непосредственный осмотр желез внутренней секреции возможен лишь по отношению к щитовидной железе и половым железам. Такой осмотр может дать очень много.

Следующим методом исследования является ощупывание. Непосредственно ощупать мы можем также только щитовидную железу или половые железы. Нормальная щитовидная железа пальпируется в виде нежного тела в форме бабочки по обеим сторонам щитовидного хряща с небольшой перемычкой между обеими долями ее. При этом контуры долей щитовидной железы едва намечены. Какой объем щитовидной железы следует считать нормальным, определенно сказать трудно.

Что касается мужских половых желез, то обычно руководствуются следующими данными: у ребенка 5—10 лет яички величиной от боба до средней виноградины, у 10—16-летних мальчиков—от средней виноградины до сливы, у 16—40-летних мужчин они бывают величиной с большую сливу. Эти данные, разумеется, являются только приблизительными.

Ощупывание щитовидной железы позволяет установить изменение ее объема, плотность, бугристость и пр. Не менее важное значение имеет состояние половых желез (величина их, плотность, дряблость и пр.).

Женские половые железы также можно ощупать, при помощи методов гинекологического исследования.

Иногда можно также пальпировать опухолевидно разросшиеся надпочечники (вместе с почкой) при так называемых гипернефромах.

Этим ограничиваются наши возможности непосредственной пальпации эндокринных желез. Не менее важное значение для установления диагноза эндокринных заболеваний имеет пальпация кожи (сухость, влажность ее), подкожной клетчатки, костного скелета. Особенно ценные результаты дает метод ощупывания при микседеме—тестоватость подкожной клетчатки, сухость кожи, а также изменения конечностей не только в смысле разрастания костных элементов, но и мягких частей конечностей тела (акромегалия), увеличение внутренних органов (спланхномегалия) и пр.

Из других методов исследования в эндокринологии особенно важное значение приобретает рентгенография, но применение ее ограничивается по преимуществу костными дистрофиями и заболеваниями гипофиза, щитовидной железы (когда имеется так называемый загрудинный зоб) и вилочковой железы (thymus). При заболеваниях мозгового придатка наблюдаются различные изменения со стороны конфигурации турецкого седла: разрушение передних и задних клиновидных отростков, истончение спинки его, изъеденность ее и дна седла, углубление его, расширение входа (при опухолях гипофиза). Встречаются, наоборот, случаи, когда размеры турецкого седла резко уменьшены, стенка его утолщена, глубина уменьшена, вход в него сужен. Такие изменения нередко сочетаются с недоразвитием гипофиза, что обычно выражается в нарушении развития данного организма и в других характерных для этого состояния клинических признаках (см. главу об акромегалии).

При заболеваниях желез с внутренней секрецией необходимо применять все вообще принятые в клинической практике методы исследования и в каждом отдельном случае специально обследовать больного с целью выявить все признаки, характерные для поражения той или иной железы.

Но и на этом наша задача не оканчивается. Детально обследовав больного, мы можем в большинстве случаев точно решить, какая именно железа поражена, можем, далее, не менее точно указать и на характер изменения функции ее (повышена ли секреция ее, понижена ли, имеются ли проявления смешанного характера), но этим не выявляется еще этиологический диагноз.

Принимая во внимание, что при заболеваниях желез с внутренней секрецией сифилису принадлежит особенно важная патогенетическая роль, необходимо наши методы исследования заболеваний эндокринной системы дополнить и серологическими реакциями (реакция Вассермана, Кана и др.).

Изучение клинической картины заболеваний желез с внутренней секрецией, как указывалось выше, усложняется тем, что заболевание одной железы ведет нередко к изменению функциональной деятельности других желез, а иногда и прямо к анатомическим изменениям в других железах. В иных случаях наблюдаются заболевания целого ряда звеньев эндокринной цепи, и клиническая картина страдания приобретает крайне пестрый характер: наряду с признаками пониженной деятельности одной железы можно видеть в самых различных сочетаниях симптомы повышенной деятельности одной или нескольких других желез. Таким симптомокомплексам даны особые обозначения—«плюригландулярных» (Клод и Гужеро) заболеваний и «множественного склероза эндокринных желез» (Фальта).

В сущности, каждое моногландулярное заболевание (поражение одной железы) может быть признано плюригландулярным, так как нельзя допустить, чтобы заболевание одного звена эндокринной системы не отразилось на других звеньях, принимая во внимание всю сложность их коррелятивных взаимоотношений. Для удобства изложения как заболевания, так и клиники его необходимо все же сохранить понятие о моногландулярных заболеваниях, где доминируют симптомы заболеваний одной определенной железы, и плюригландулярных заболеваниях, где одновременно поражается каким-либо болезнетворным агентом (инфекция, интоксикация) целый ряд желез.

Методы функциональной диагностики приобрели небольшое значение в эндокринологии.

Недостаточно знать, что данная железа анатомически изменена, необходимо изучить и функциональные изменения ее. По отношению к каждой из эндокринных желез существуют методы функциональной диагностики, так называемые «тесты». Однако следует сказать, что диагностическая ценность их в огромном большинстве случаев крайне ничтожна. В оценке методов функциональной диагностики нет полной договоренности, и мы сообщаем о них лишь ради полноты изложения, отсылая интересующихся к специальным руководствам (М. Я. Брейтман, Болезни органов внутренней секреции, 1926; Ж. Паризо и Г. Ришар, Эндокринные железы и их функциональное значение. Методы исследования и диагностики, Ленинград, 1926), где эти методы изложены в хронологической последовательности по мере их опубликования.

Проверка методов функциональной диагностики показала прежде всего, что ни один из них не может претендовать на абсолютную доказательность. Во многих случаях они давали столь противоречивые результаты, что большинство клиницистов стало относиться к ним даже отрицательно.

Они не могут поколебать ценности собранных клинических симптомов заболеваний эндокринного аппарата у данного больного и применяются в большинстве случаев лишь как дополнительный метод исследования наряду со всеми другими методами, принятыми в клинике.

В огромном большинстве случаев они, к тому же, устарели. Гораздо более точные данные, позволяющие судить о функции той или другой железы, мы получаем при изучении динамики обмена веществ, в регулировании которого эндокринный аппарат играет доминирующую роль (о чем речь будет ниже).

Одно время большое значение придавали реакции Абдергальдена (в модификации Лютге—Мерца). Смысл этой реакции заключается в том, что при поступлении в кровь чужеродного белка или белка распадающегося собственного органа в крови человека появляются новые специфические протеолитические ферменты, которые Абдергальден назвал «защитными». Для определения этих «защитных» ферментов Лютге и Мерц упростили методику реакции Абдергальдена, с помощью которой они могли установить в организме дисфункции той или другой железы.

Многие авторы пытались на основании результатов этой реакции, проведенной с рядом желез внутренней секреции, устанавливать так называемый «эндокринный профиль», понимая под этим наличие у больного поражения определенного ряда желез, диагносцированное всеми существующими методами исследования.

С точки зрения клинициста этот метод мало целесообразен, так как ни один из видов биохимического анализа не может подменить собой чисто клинического анализа, во-первых, а во-вторых—сопоставление клинического исследования с результатами реакции Лютге—Мерца у больных с четко выраженными заболеваниями эндокринного аппарата обнаруживало полное несоответствие и даже неожиданные явления. Так, мужчины согласно результатам этой реакции оказывались беременными, а у женщин как бы доказывалось наличие заболевания не существующей у них предстательной железы.

В настоящее время эта реакция почти оставлена. Кроме того изучение этой реакции с биохимической точки зрения (Л. К. Валединская, «Вестник эндокринологии», т. IV, № 1, 1933), заставило признать специфичность ее весьма сомнительной.

Была сделана также попытка установить «эндокринный профиль» по моче больного при помощи видоизмененной реакции Манойлова, но эта реакция по своим результатам оказалась еще менее достоверной, чем реакции Лютге—Мерца и применять ее нет решительно никаких оснований.

Гораздо большее значение для суждения о функции некоторых желез с внутренней секрецией имеет изучение гликогении, дающее возможность получить представление о функции желез и органов, регулирующих углеводный обмен.

Зная о влиянии на углеводный обмен помимо печени и инсулярного аппарата поджелудочной железы, мозгового придатка, щитовидной железы и надпочечников, естественно, становилось необходимым изучать гликемические кривые у больных с поражениями указанных органов и желез. Хорошо известна теперь уже гликемическая кривая у диабетиков, при аддисоновой болезни, базедовой болезни, микседеме и пр. И в диагностически трудных случаях выявление сахарной кривой позволяет правильно определить диагноз. Само собой разумеется, что ни один из лабораторных методов исследования в эндокринологии не решает диагноза, а может только подкрепить клинические данные. Поэтому-то и не следует переоценивать диагностическую ценность этих методов исследования.

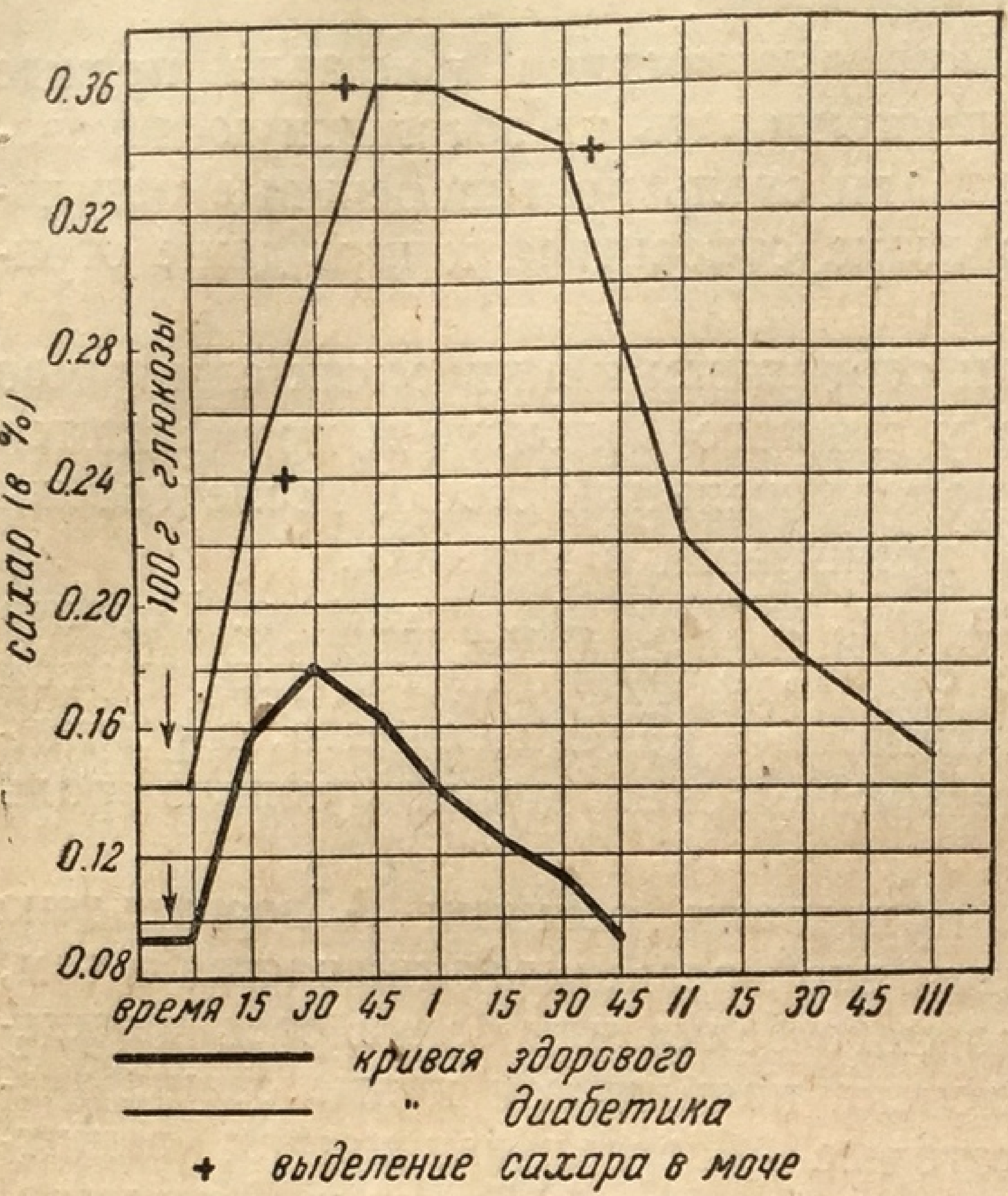


Рис. 147. Проба на алиментарную гипергликемию.

В клинике Эндокринологического института (Москва) проделана большая работа по изучению сахарных кривых при эндокринных заболеваниях (см. А. П. Преображенский и Е. А. Васюкова, «В. эндокринологии», т. V, № 1—3, 1935), которая выявила ряд особенностей этих кривых, но решать диагноз они, конечно, не могут.

На прилагаемых кривых (рис. 147—148) отчетливо видна разница между сахарной кривой здорового и диабетика, а также особенности кривой при гипертиреозах и гипотиреозах.

За последнее время приобрело значение исследование углеводного обмена при помощи метода с двойной нагрузкой (по 30 г глюкозы последовательно через час) (по Штауб—Трауготту). У здорового человека повторная нагрузка углеводами не вызывает более подъема уровня сахара крови, а у больного с нарушенным углеводным обменом после повторной нагрузки сахар крови поднимается еще больше и через 2 часа не падает ниже нормы. Эта двойная (последовательная) нагрузка позволяет выявить скрытые формы диабета.

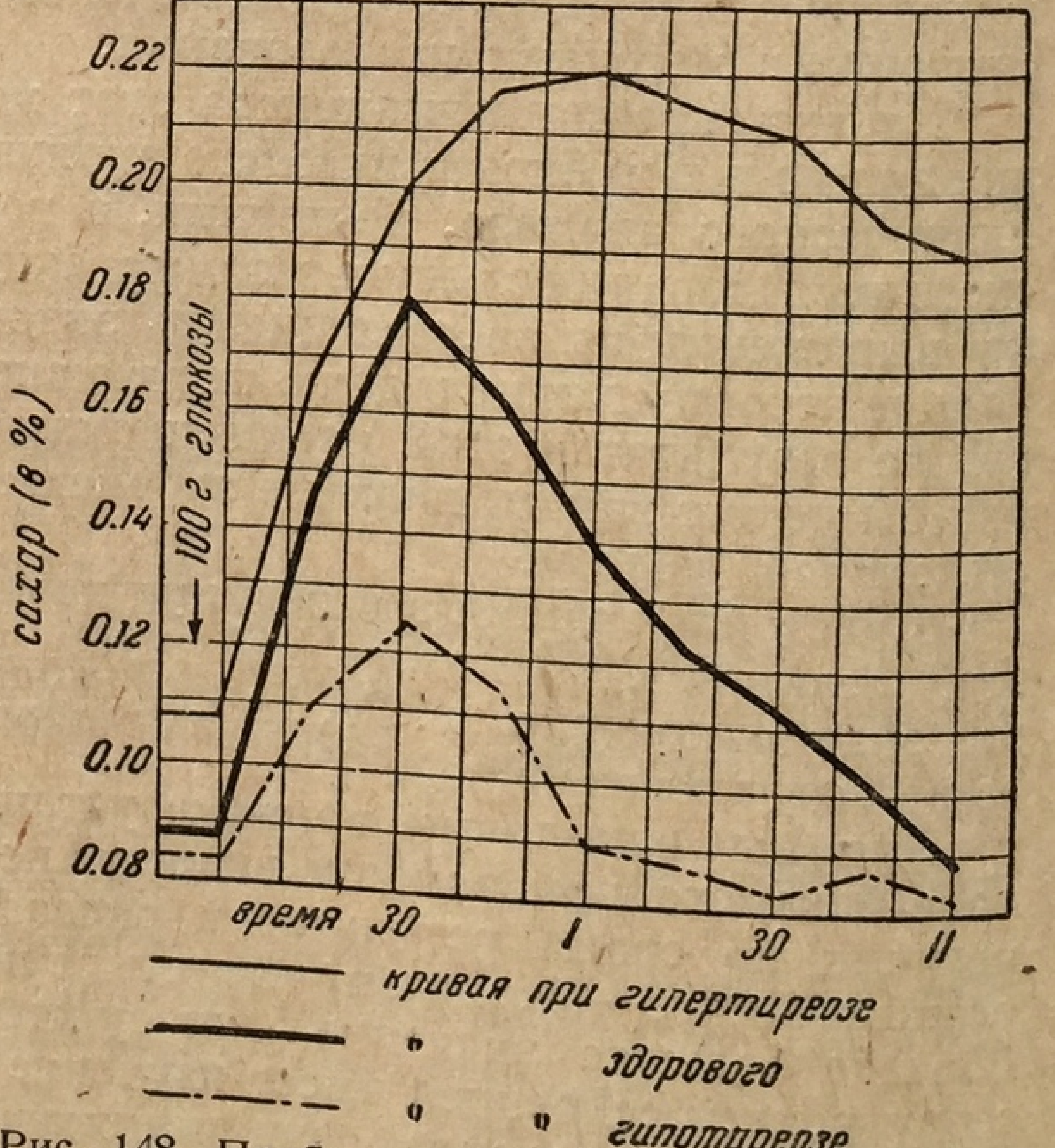


Рис. 148. Проба на алиментарную гипергликемию.

Исследование основного обмена является существенно важным методом в изучении заболеваний эндокринного аппарата. Обмен оказался повышенным у базедовиков, резко пониженным при микседеме, несколько пониженным при dystrophia adiposo-genitalis. По отношению к другим эндокринным заболеваниям прочно установленных результатов изучения основного обмена не имеется. Этот метод исследования основного обмена занял довольно прочное место среди прочих методов исследования эндокринных заболеваний, но дороговизна его, необходимость сложной аппаратуры и специального кабинета затрудняют пользование им. За последнее время были предложены особые таблицы (Рид и Джель), по которым легко вычислить цифры основного обмена, не прибегая к исследованию его при помощи аппаратов (В. И. Рахман, «Терапевтический архив», т. XII, в. 1, 1934) (см. таблицу на стр. 312).

Сравнение цифр основного обмена, полученных при помощи соответствующих аппаратов и этой таблицы, показывает, что иногда можно обойтись и без дорого стоящей аппаратуры.

Определение основного обмена особенно важно для установления диагноза гипертиреозов и гипотиреозов. В отношении других эндокринных заболеваний сколько-нибудь определенных результатов оно обычно не дает.

Некоторое значение при постановке диагноза эндокринных заболеваний приобрело изучение специфически-динамического действия пищи [повышение обмена вследствие раздражения протоплазмы клеток под влиянием принятой белковой (по преимуществу) пищи]. Это специфически-динамическое действие регулируется главным образом мозговым придатком. При гипофизарных заболеваниях оно чаще всего понижено.

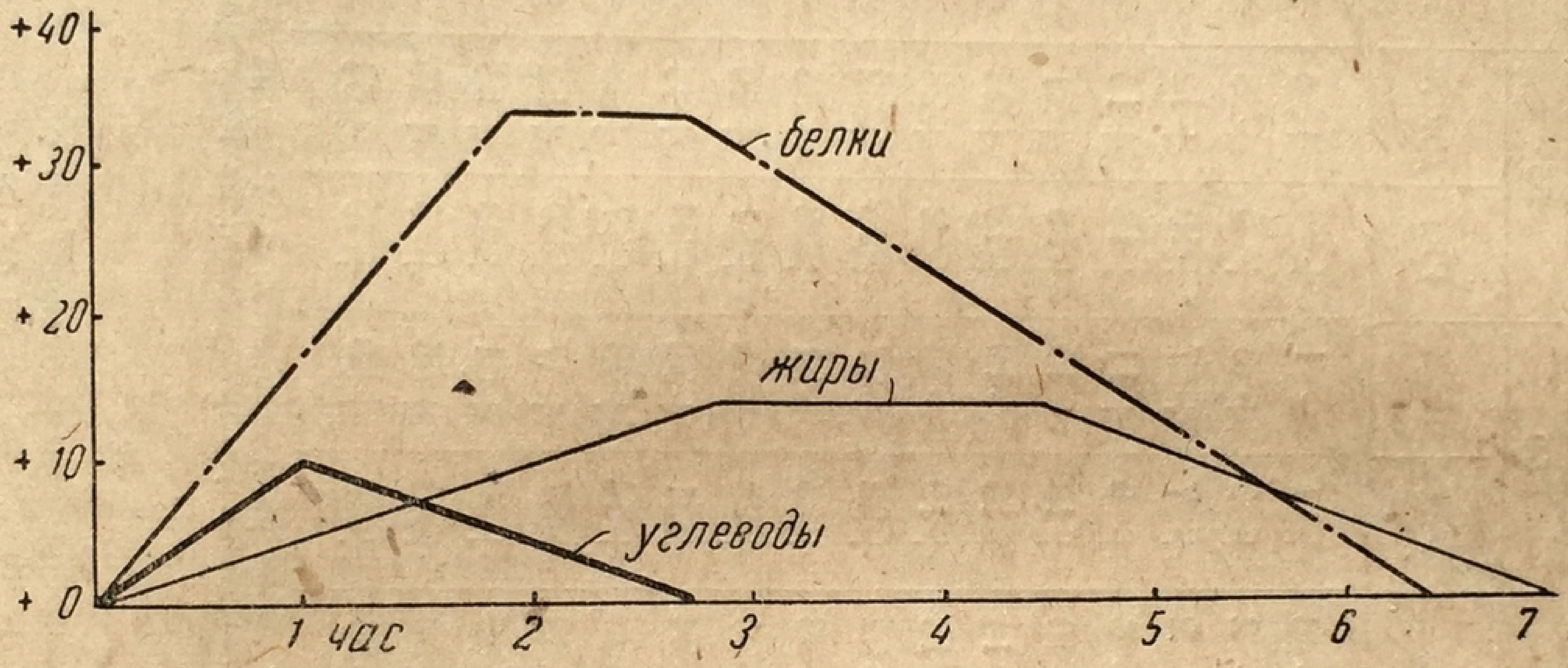


Рис. 149. Кривые специфически-динамического действия пищевых веществ.

Для определения специфически-динамического действия пользуются особым стандартным завтраком Либезни (200 г мяса жареного в 10 г масла + 60 г хлеба + 1 стакан чая без сахара). Некоторые авторы пользуются другими завтраками для изолированного изучения специфически-динамического действия белков, углеводов и жиров.

Исследование производится так же, как и определение основного обмена. После двухдневной диеты, не содержащей животных белков, у больного натощак после предварительного получасового покоя определяется основной обмен, причем исследование обмена повторяется каждый час на протяжении 4 часов. Получаемые кривые, несомненно, имеют некоторое диагностическое значение.

С помощью перечисленных методов стараются в той или другой степени выяснить функциональное состояние эндокринного аппарата, но это удается лишь приблизительно. Пока не будут хорошо разработаны лабораторные методы определения гормонов в крови и моче, вряд ли подвинется вперед изучение функциональной диагностики эндокринного аппарата. При помощи метода Аллена и Дойзи мы определяем фолликулин в моче, а методом Ашгейм-Цондека—пролан. Эти методы, несомненно, ценны для диагностики эндокринопатий, но крайне недостаточны. У нас нет еще простых методов определения в крови инсулина, адреналина,

Таблица определения основного обмена (по формулам Рида и Джеля)

(Пульсовое давление в мм ртутного столба)

Пульс в 1 мин.	25		30		35		40		45		50		55		60		65		70	
	Рид	Джель	Рид	Джель	Рид	Джель	Рид	Джель	Рид	Джель	Рид	Джель	Рид	Джель	Рид	Джель	Рид	Джель	Рид	Джель
60	−13	−26	−11	−21	− 8	−16	− 5	−11	− 3	− 6	+ 1	− 1	+ 4	+ 4	+ 7	+ 9	+10	+14	+12	+19
64	−11	−22	− 8	−17	− 5	−12	− 2	− 7	+ 1	− 2	+ 3	+ 3	+ 6	+ 8	+ 9	+13	+12	+18	+15	+23
68	− 8	−18	− 5	−13	− 1	− 8	+ 1	− 3	+ 4	+ 2	+ 7	+ 7	+10	+12	+12	+17	+15	+22	+18	+27
72	− 5	−14	− 2	− 9	+ 2	− 4	+ 4	+ 1	+ 6	+ 6	+ 9	+11	+13	+16	+15	+21	+18	+26	+21	+31
76	− 2	−10	+ 1	− 5	+ 5	− 0	+ 7	+ 5	+10	+10	+13	+15	+16	+21	+19	+24	+21	+29	+24	+34
80	+ 2	− 6	+ 5	− 1	+ 8	+ 4	+11	+ 9	+13	+14	+16	+19	+19	+24	+22	+29	+24	+34	+28	+39
84	+ 4	− 2	+ 7	+ 3	+11	+ 8	+14	+13	+16	+18	+19	+23	+22	+28	+24	+33	+27	+38	+30	+43
88	+ 7	+ 2	+11	+ 7	+14	+12	+17	+17	+19	+22	+22	+27	+25	+32	+28	+37	+30	+42	+33	+47
92	+11	+ 6	+13	+11	+17	+16	+20	+21	+22	+26	+25	+31	+28	+36	+30	+41	+33	+46	+36	+51
96	+14	+10	+17	+15	+20	+20	+22	+25	+25	+30	+28	+35	+31	+40	+35	+45	+36	+50	+39	+55
100	+17	+14	+19	+19	+23	+24	+25	+29	+28	+34	+31	+39	+34	+44	+36	+49	+39	+54	+42	+59
104	+20	+18	+23	+23	+26	+28	+29	+33	+31	+38	+34	+43	+37	+48	+39	+53	+42	+58	+45	+63
108	+23	+22	+25	+27	+29	+32	+32	+37	+34	+42	+37	+47	+40	+52	+42	+57	+45	+62	+48	+67
112	+26	+26	+29	+31	+32	+36	+35	+41	+37	+46	+40	+51	+43	+56	+45	+61	+48	+66	+51	+71
116	+29	+30	+32	+35	+35	+40	+37	+45	+40	+50	+43	+55	+46	+60	+48	+65	+51	+70	+54	+75
120	+32	+34	+35	+39	+38	+44	+40	+49	+43	+54	+46	+59	+49	+64	+51	+69	+54	+74	+57	+79

Примечание. При увеличении частоты пульса на единицу обмен увеличивается: по Риду на 0,735%, по Джелю на 1%.
При увеличении пульсового давления на 1 мм обмен увеличивается: по Риду на 0,559%, по Джелю на 1%.

Формула Рида: обмен $= 0{,}75\,(n + nd \times 0{,}74) - 72$;

Формула Джеля: обмен $= n + nd - 111$;

n—число ударов пульса в мин.; nd—пульсовая амплитуда.

Условия подготовки больного такие же, как при определении основного обмена с помощью аппарата; безбелковая диета в течение 2 дней; исследование производится утром натощак в лежачем положении, в состоянии полного покоя.

Противопоказания к пользованию таблицей. Гипертония почечная или сердечная с систолическим давлением более 160 мм, аритмии, брадикардия, декомпенсированные пороки сердца, недостаточность аортальных клапанов.

тироксина и пр., что позволило бы уточнить диагноз поражения некоторых желез.

Правда, изучение иодного обмена как будто позволяет судить о функциональном состоянии щитовидной железы, но методика определения иода в крови очень сложна, да и результаты анализа не всегда совпадают с клинической характеристикой данного случая.

Следует упомянуть также о солевом обмене; например, определение кальция крови при заболеваниях паращитовидных желез имеет очень большое диагностическое значение. Обычно норма содержания кальция крови колеблется между 9 и 11 мг%. Для тетании характерно уменьшение содержания кальция крови, для аденом паращитовидных желез (дающих обычно картину ostitis fibrosa generalisata cystica) характерно значительное увеличение содержания кальция в крови.

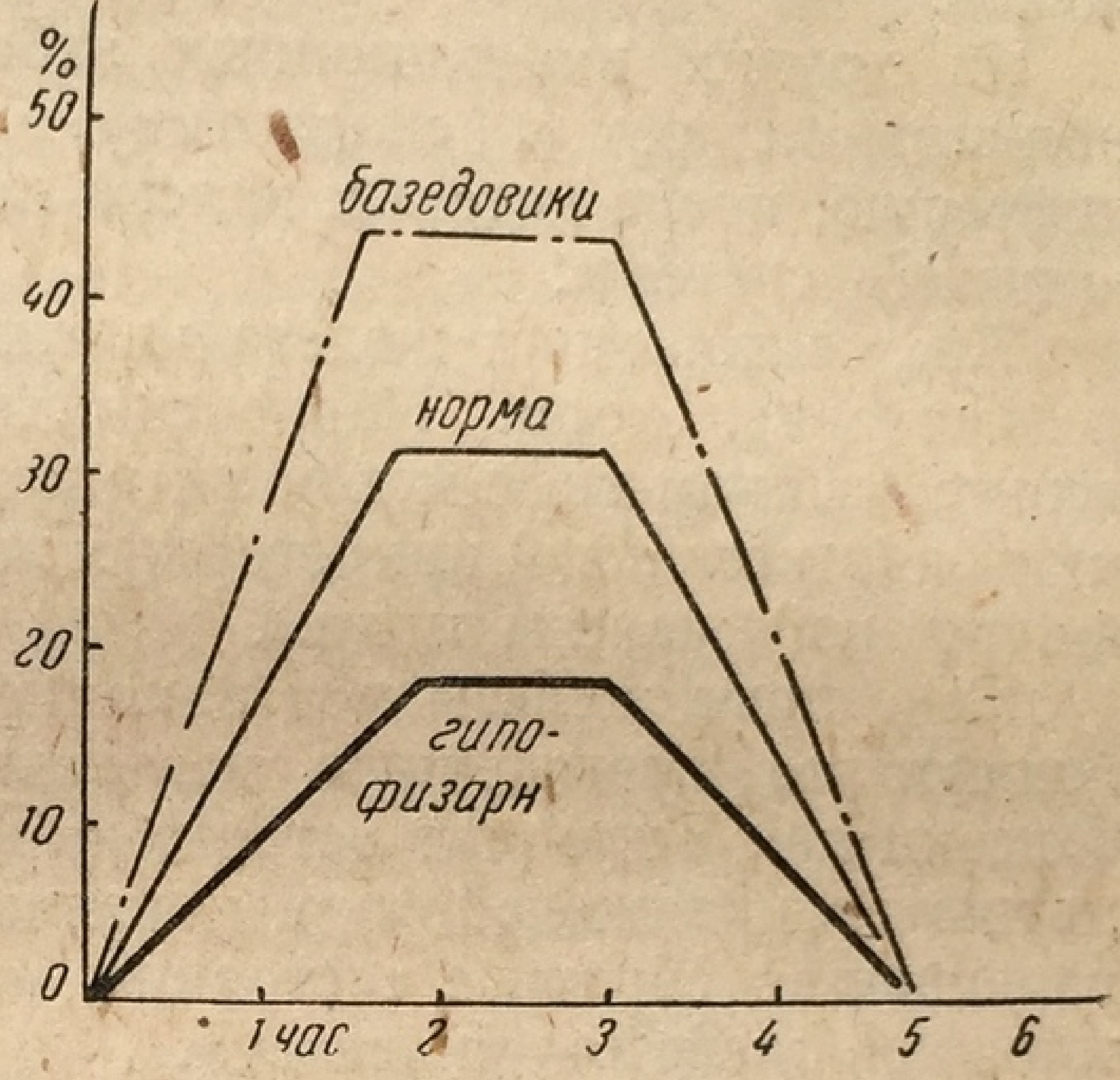


Рис. 150. Кривые специфически-динамического действия пищевых веществ у базедовиков и гипофизарных больных.

Заслуживает также внимания изучение у эндокринных больных пуринового обмена, водного, жирового, липоидного, белкового обмена, фосфора и т. д.

Генетический анализ приобрел за последнее время неоспоримое значение, и при изучении ряда эндокринопатий без него уже трудно обойтись.

Методика исследования эндокринной системы будет, несомненно, обогащаться и другими методами, но все они, как и уже известные, смогут лишь дополнять данные, полученные врачом у постели больного.

В настоящее время хорошо разработаны методы биохимического изучения больного. Все виды обмена изучаются не только в его статике, но и динамике, и, естественно, все эти методы исследования применяются и при изучении эндокринного больного. Однако на основании своего достаточно большого опыта мы можем сказать, что в огромном большинстве случаев все возможные лабораторные методы в лучшем случае могут только дополнять результаты клинического анализа больного, но ни при каких обстоятельствах не являются решающими при постановке диагноза эндокринопатий.

Огромную роль в этиологии и патогенезе эндокринных расстройств играют инфекции, интоксикации, нарушения питания (голод), опухоли, болезни крови (лейкемия), нервные влияния, конституциональные особенности, наследственные факторы и травматические повреждения. Все инфекционные заболевания могут в той или иной мере поражать эндокринную систему, но некоторые железы чаще поражаются определенным инфекционным агентом, другие—реже. Так, сифилис чаще поражает мозговой придаток.

Сифилис вызывает в инкреторных органах функциональные изменения двоякого рода: иногда функция пораженного органа усиливается (и, вероятно, извращается), например, случаи акромегалии (при сифилитическом поражении мозгового придатка), базедовой болезни (при сифилитическом поражении щитовидной железы), иногда же, наоборот,—функция пораженной железы резко понижается, например, случаи микседемы, гипофизарные формы dystrophia adiposo-genitalis, аддисоновой болезни.

Особую роль в патогенезе эндокринных расстройств играет наследственный сифилис. У новорожденных, погибших от случайных причин, и у мертворожденных находили очень глубокие морфологические изменения в структуре инкреторных желез; особенно же часто их находят в щитовидной железе, надпочечниках и мозговом придатке.

В вилочковой железе проявления наследственного сифилиса носят своеобразный характер: наблюдаются значительные разрастания соединительной ткани и некротические очаги (так называемые абсцессы Дюбуа).

Туберкулез является также нередкой причиной заболеваний эндокринного аппарата. Всем хорошо известно туберкулезное поражение яичек и надпочечников (самая частая причина аддисоновой болезни). Описаны случаи туберкулезного поражения мозгового придатка и других желез.

Из других инфекционных заболеваний следует указать на острый полиартрит, рожу, скарлатину, корь, крупозное воспаление легких, дифтерию, после которых далеко не редко встречаются заболевания эндокринной системы.

Так, щитовидная железа иногда поражается при скарлатине, остром полиартрите, кори. Надпочечники заболевают при скарлатине, дифтерите, сыпном тифе и других инфекциях. Были описаны случаи актиномикоза (вторичного) инкреторных желез (щитовидной, мозгового придатка, вилочковой железы и др.).

Некоторые железы под влиянием воспалительных процессов обнаруживают то повышенную деятельность, например, развитие базедовой болезни как результат острого тиреоидита после острого суставного ревматизма или тяжелой формы ангины, или же под влиянием тех же причин развивается обратное состояние, картина пониженной деятельности щитовидной железы—микседема.

Другие железы под влиянием тяжелых инфекций, например, надпочечники при скарлатине, дифтерии, сыпном и брюшном тифе, обнаруживают признаки только пониженной деятельности.

При септических процессах иногда наблюдается эмболия сосудов желез (септическим материалом) с последующим некрозом ткани железы, как это описывалось, например, Симмондсом в случаях гипофизарной кахексии (болезнь Симмондса).

Из паразитарных заболеваний необходимо указать на так называемый thyreoiditis parasitaria—болезнь, описанная в 1909 г. Чагасом. Наблюдается она, главным образом, в Бразилии. Возбудителем болезни является trypanosoma Cruzi. Клиническая картина этого страдания очень разнообразна. Для нас важно только то, что одной из форм ее является форма микседематозная.

Интоксикации также могут вызывать анатомические и функциональные изменения в эндокринной системе. Так, экспериментально доказано, что алкоголь вызывает склеротический процесс в половых железах и поджелудочной железе. Иод вызывает атрофию грудных и половых желез (Иастрам, Адлер и др.). Целый ряд известных нам токсикозов (например, отравление свинцом, мышьяком, ртутью и др.) далеко не изучен в смысле их вредного влияния на эндокринную систему. Но это влияние является более чем вероятным.

Заболевания крови (лейкемия) наряду с внутренними органами могут поражать и инкреторные железы. Так, например, наблюдались случаи лейкемической инфильтрации надпочечников, дававших симптомокомплекс аддисоновой болезни.

Злокачественные опухоли не раз наблюдались в инкреторных железах. Они бывают метастатическими и первичными. Первичный рак щитовидной железы, аденокарциномы мозгового придатка, надпочечников, поджелудочной железы и др. в патологии эндокринной системы играют значительную роль. Злокачественные опухоли желез с внутренней секрецией обычно дают клиническую картину повышенной функции железы.

На это обстоятельство впервые обратил внимание Ганземан, указавший, что раковые клетки принимают на себя функцию органа, в котором они первично развились. В качестве примера можно привести также картину акромегалии, развивающуюся в связи с аденокарциномой передней доли гипофиза.

Метастатические опухоли, наблюдаемые в инкреторных органах, представляют для нас также большой интерес. Так, например, при раке пищевода иногда наблюдают прорастание раковыми клетками щитовидной железы.

При раке грудной железы наблюдались метастазы в pars intermedia мозгового придатка, что сопровождалось картиной несахарного диабета.

Доброкачественные опухоли, если они не вызывают резкого сдавления железы с последующим понижением функции данного органа, большого клинического значения не имеют.

Нарушения питания вызывают резкие атрофические изменения в эндокринной системе. Особенно сильно страдают щитовидная железа и половые железы, что было доказано обширными исследованиями Штефко и др.

В клинической картине «отечной болезни» (результат длительного голодания) много черт, общих с обычным гипотиреозом. Препараты щитовидной железы, назначаемые таким больным с терапевтической целью, ведут к быстрому исчезновению отеков.

Аменорея военного времени и резкое падение libido у мужчин должны быть поставлены в связь с атрофическими изменениями в половых железах при голоде.

При авитаминозах экспериментальные исследования обнаружили деструктивные изменения в эндокринной системе, но наряду с этим были обнаружены также и гиперпластические процессы, например, гипертрофия лангергансовых островков.

Мак Каррисоном при экспериментальном бери-бери, а также при голодании были обнаружены гипертрофические процессы в корковом слое надпочечников. Другими исследователями при избыточном кормлении витамином В отмечалась значительная аплазия надпочечников и гиперплазия вилочковой железы. По мнению многих авторов появление зоба у людей, вызывается, повидимому, недостаточным содержанием иода в пище, что заставило правительство Швейцарии (эндемический очаг зоба) опубликовать закон о прибавке солей иода к продажной поваренной соли.

Конституциональный фактор должен играть большую роль в патогенезе эндокринных расстройств. Врожденная «неполноценность» отдельных звеньев инкреторной системы, несомненно, имеет место, и мы нередко встречаем, например, в одной и той же семье несколько случаев сахарного диабета (как выражение врожденной слабости островкового аппарата поджелудочной железы), семейные формы базедовой болезни, микседемы, тучности; у нескольких членов одной семьи наблюдались даже плюригландулярные расстройства.

Наследственность при заболеваниях эндокринной системы должна также приниматься во внимание. Далеко не редко мы встречаем, например, базедову болезнь у матери и детей. Однажды пришлось наблюдать случай базедовой болезни у матери и трех дочерей.

Наследственные формы сахарной болезни—общеизвестный факт. К сожалению, этим наследственным влияниям придавали обычно мало значения.

Нервные влияния как этиологический момент при заболеваниях эндокринной системы заслуживают особого внимания. В происхождении, например, базедовой болезни они играют доминирующую роль. Еще Труссо и Шарко говорили, что базедова болезнь есть выражение общего невроза.

Однако это мнение несправедливо игнорировалось. Нам известны далеко не редкие случаи, когда базедова болезнь внезапно развивалась после душевных потрясений, испуга и т. д.

В этом отношении заслуживает внимания работа Брэма (Endocrinology, 1927), который тщательно изучил 3 343 случая базедовой болезни. В 2 842 случаях (85%) он установил в качестве причинного момента психическую травму, в 167 случаях (5%) причиной была местная или общая инфекция, в 133 случаях (4%)—злоупотребление иодистым лечением и приемами тиреоидиновых таблеток (как метод лечения тучности), в 201 случае (6%) причина болезни точно не была установлена.

Анатомические изменения нервов, иннервирующих железу, не остаются, конечно, без влияния на ее функцию и морфологические особенности ее структуры. Экспериментальная перерезка нерва как правило ведет к атрофии данной железы (например, перерезка нервов надпочечника).

Согласно опытам Винера после вылущения нижнего шейного симпатического узла на оперированной стороне происходит значительное уменьшение щитовидной железы.

Травматические повреждения эндокринных органов также являются нередко причиной их заболевания. Чаще всего подвергаются травме (ушибы, ранения) мужские половые железы ввиду особенностей их анатомического положения.

Среди огнестрельных ранений заслуживают внимания пулевые ранения черепа с повреждением мозгового придатка, которые ведут к разрушению органа и в одних случаях сопровождаются клинической картиной dystrophia adiposo-genitalis hypophysaria, в других—несахарного диабета.

Наконец, следует упомянуть о кровоизлияниях в самое вещество железы, которое может быть следствием ушиба, размозжения органа (ушибы яичка, щитовидной железы). Большой интерес в этом отношении представляют кровоизлияния в увеличенном, аденоматозно-перерожденном мозговом придатке при акромегалии, что ведет, как это не раз описывалось, к обратному развитию акромегалических явлений.

В заключение надо указать, что в редких случаях, которые были диагносцированы как заболевания эндокринной системы (особенно же в случаях так называемого плюригландулярного синдрома), таковых на секции обнаружено не было. Изменения определялись в центральной нервной системе, в вегетативных центрах, в симпатических ганглиях и т. д. Это обстоятельство в значительной степени осложняет диагностику, но в то же время не может служить обстоятельством, подрывающим достоверность данных клиники эндокринных заболеваний. Функция эндокринных органов может нарушаться под влиянием трех моментов: анатомического заболевания самой железы, повреждения нервных волокон, иннервирующих железу, и поражения центрального нервного аппарата, регулирующего деятельность всех наших органов и, в частности, инкреторных желез (межуточный мозг).

II. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проф. Н. А. Шерешевский (Москва)

БАЗЕДОВА БОЛЕЗНЬ И ГИПЕРТИРЕОЗЫ

История. Заболевание, которое впоследствии было названо базедовой болезнью, впервые описал в 1786 г. английский врач Пэрри. Он первый обратил внимание на это своеобразное заболевание и к 1825 г. опубликовал 8 случаев «увеличения щитовидной железы с увеличением сердца и сердцебиениями». В первом же из этих случаев (1786) он отмечает и пучеглазие: «глаза были выпячены из своих орбит, и лицо выражало беспокойство и тревогу». В 1802 г. это же заболевание описывается итальянским врачом Флажани, а в 1835 г.—английским врачом Гревсом.

В 1840 г. мерзебургский врач Базедов дает классическое описание этого заболевания, выделяя как характерные симптомы пучеглазие, зоб и сердцебиение (так называемая мерзебургская триада). В дальнейшем были выявлены и другие характерные симптомы, но объединение этих трех признаков и тщательный клинический анализ этого заболевания является заслугой Базедова и потому справедливо называют это страдание «базедовой болезнью». Мебиус (1886) объяснил возникновение этого заболевания усиленной функцией щитовидной железы. Эта теория происхождения базедовой болезни, повидимому, является наиболее обоснованной.

Определение. Под базедовой болезнью понимают особое заболевание всего организма (все органы и системы в большей или меньшей степени вовлекаются в страдание), обусловленное ненормально усиленной деятельностью щитовидной железы. Остается, однако, невыясненным, что именно ведет к этой ненормально повышенной секреторной деятельности щитовидной железы. Многие авторы признают значение конституциональных особенностей, предрасполагающих к возникновению болезни. Большинство признаков, характерных для базедовой болезни, объясняют повышенной возбудимостью вегетативных нервов.

Предрасполагающие причины. Многие авторы с полным правом считают невропатическую конституцию важнейшим предрасполагающим моментом, а психические травмы (в 85% случаев) и реже инфекции—причиной, вызывающей это заболевание.

Несомненно, большое значение следует также придавать полу и возрасту. Всеми признается, что женщины заболевают гораздо чаще мужчин. Так, по статистике на одного заболевшего мужчину по Бушану (980 случаев) приходится 4,6 заболевших женщин; по Затлеру (3 800 случаев)—5,44 заболевших женщин; по Муррею (300 случаев)—11,5 заболевших женщин; по Менделю и Табиасу—6 заболевших женщин.

В Англии женщины больше расположены к заболеванию базедовой болезнью, чем в других странах, причем отношение заболевших женщин к мужчинам составляет 23,8 : 1 (Хвостек). Максимальный процент заболеваний падает на возраст от 20 до 30 лет. Дети заболевают очень редко. Так, по статистике Затлера (3 477 случаев) в возрасте от 1 до 10 лет базедова болезнь наблюдалась в 1,6% всех изученных им случаев; от 10 до 20 лет—в 17,4%; от 20 до 30 лет—в 32,8%; от 30 до 40 лет—в 23,8; от 40 до 60 лет—в 22,9%.

Наследственные влияния сомнению не подлежат. Во многих случаях у ближайших родственников больных базедовой болезнью отмечается наличие этого заболевания. Мне лично известен целый ряд семей, где базедова болезнь наблюдалась у двух-трех членов. В одном случае базедовой болезнью различной тяжести страдали мать и три дочери; кроме того в восходящем поколении отмечались (по словам больных) случаи этого заболевания.

Этиология и патогенез. Существует несколько теорий возникновения базедовой болезни.

1. Тиреогенная теория Мебиуса считает причиной базедовой болезни усиленную функцию щитовидной железы. Избыточно

продуцируемый заболевшей щитовидной железой тироксин токсически влияет на центральную и вегетативную нервную системы, и вся симптоматология этого страдания объясняется именно отравлением нервной системы. В пользу этой теории говорит тот факт, что в огромном большинстве случаев заболеваний действительно имеется увеличение щитовидной железы и что при помощи введения больших доз тироксина не только у животных (главным образом, у собак фокстерьеров), но и у человека можно вызвать заболевание, клинически весьма схожее с базедовой болезнью. Мне нередко приходилось также наблюдать картину развивающейся базедовой болезни у ожирелых больных, злоупотребляющих вопреки совету врачей приемами тиреоидина (или любого другого препарата щитовидной железы), которая затем, после прекращения приемов этого лекарства, исчезала почти полностью. Наиболее известным является случай Нотгафта. Больной по собственному «назначению» в течение 5 недель принял 1 000 лепешек препарата щитовидной железы по 0,3 с целью похудания и в результате такой «терапии» заболел тяжелой формой базедовой болезни с глазными симптомами и увеличением щитовидной железы. Через полгода после прекращения такого «лечения» все симптомы экспериментальной базедовой болезни понемногу исчезли. Обычно после слишком больших доз препаратов щитовидной железы или после слишком длительных приемов даже малых доз дело до настоящей базедовой болезни не доходит, а появляются лишь так называемые явления гипертиреоза (тиреотоксикоза), о чем подробнее будет сказано ниже.

2. Неврогенная теория также заслуживает внимания. Брэм на основании тщательного изучения 3 343 случаев базедовой болезни утверждает, что в 85% случаев этиологическим моментом была психическая травма, в 5%—инфекция, в 4%—неумеренное иодистое лечение и злоупотребление тиреоидиновыми препаратами; в 6% этиологический фактор в точности установить не удалось. Основываясь на литературных данных и многочисленных собственных наблюдениях, приходится согласиться, что психическая травма играет большую роль в возникновении базедовой болезни, но каков механизм действия этой травмы на щитовидную железу, остается невыясненным.

Огромное значение, конечно, приходится придавать конституциональным факторам. Очень вероятно, что резкая психическая травма (испуг по преимуществу) падает как бы на подготовленную почву.

3. Периферическая теория Г. Цондека заслуживает неменьшего внимания. Цондек высказал взгляд, что каждая клетка имеет определенное сродство к тому или другому гормону. Гормоны, циркулирующие в крови в инактивной форме, активируются лишь в тех местах, к которым они имеют специфически избирательное сродство. Вместе с тем действие гормонов ни при каких обстоятельствах не может рассматриваться как нечто постоянное. Оно очень изменчиво и в большой степени зависит от природы той среды, в которой оно находится (ионная среда). Организм должен располагать средствами, регулирующими действие гормонов в месте их приложения в зависимости от данных потребностей. Можно предположить, что на почве нарушения физиологических взаимоотношений между гормоном щитовидной железы и клетками мышц, к которым тироксин имеет наибольшее сродство (тироксин Цондек называет Muskeltonushormon), например, при исключении тормозящих или усилении активирующих факторов, выявится усиленное действие тироксина, которое отравляет весь организм. Таким образом, по мнению Цондека нарушение процессов восприятия на периферии тироксина и его разрушения после использования периферией же (например, клетками мышц), может вызвать перегрузку им крови, а отсюда и тиреотоксиче-

ские явления. Насколько эта «периферическая» теория справедлива, сказать трудно. Ни одна теория не объясняет всей совокупности симптомов болезни. Если прав Цондек, предполагая, что существует неразрывная связь между гормональными железами и периферией (исполнительными органами) и что «регуляторные импульсы могут итти не только со стороны инкреторных органов к периферии, но, повидимому, и в обратном направлении», то не менее правы и другие исследователи, имеющие все основания утверждать, что причина заболевания все же лежит в центральной нервной системе.

Конечно, как это признает и сам Цондек, периферическая теория базедовой болезни не подрывает ценности неврогенной теории и не умаляет патогенетического значения самой щитовидной железы. Все исследователи сходятся на том, что базедова болезнь не имеет единого генеза. Правильность утверждения Цондека, что у некоторых больных заболевание, несомненно, тиреогенного происхождения, в других случаях имеются нарушения центральной нервной системы, в третьих—нарушение равновесия в вегетативной нервной системе и в четвертых—изменения периферии, сомнению не подлежит.

Необходимо подчеркнуть значение заболеваний самой щитовидной железы и важность анатомических поражений ее, на фоне которых разыгрывается весь симптомокомплекс. Каждая инфекция может, повидимому, дать острый тиреоидит, который ведет к усиленной продукции тироксина и, стало быть, к тиреотоксикозу.

Можно думать также, что токсины различных возбудителей инфекций активируют ткань щитовидной железы (например, предполагаемая активация щитовидной железы туберкулезным ядом). С другой стороны, мало понятными являются сифилитические поражения щитовидной железы, дающие иногда картину гипертиреоза.

Несомненно, что другие инфекционные гранулемы и опухоли щитовидной железы (аденома, рак) могут давать различной тяжести клинические картины той же базедовой болезни.

Какие бы этиологические факторы ни вызывали базедовой болезни, нам приходится согласиться с Цондеком, что базедова болезнь является следствием нарушения функционального взаимодействия внутри большой регуляторной системы, охватывающей центральную нервную систему, вегетативные нервы, щитовидную железу и систему электролитов. Вопрос особенно усложнился за последнее время благодаря доказанному участию в регуляции самой щитовидной железы передней доли мозгового придатка посредством своего так называемого тиреотропного гормона (см. выше).

Симптоматология. При изучении выраженной формы базедовой болезни прежде всего обращает на себя внимание сама щитовидная железа. Она обычно диффузно увеличена, вначале мягкая, а затем может стать очень плотной, иногда увеличивается только половина ее, иногда в той или другой половине, а то и в обеих прощупываются узлы. Обычно при давлении она болезненна, а при аускультации можно услышать журчащий систолический шум. Размеры железы у больных базедовой болезнью непостоянны, они могут колебаться. Тяжесть самого заболевания не стоит в прямой связи с объемом железы. Иногда у больных базедовой болезнью щитовидная железа может даже быть очень небольшой, иногда же она просто расположена низко за рукояткой грудины и ее не удается отчетливо пальпировать.

В огромном большинстве случаев у больных базедовой болезнью бывают резко выражены явления со стороны нервной системы: дрожание вытянутых пальцев, языка, век и всего тела (симптом Мари), сильная нервная возбудимость, эмотивность, бессонница, потливость (кожа обычно влажна), подчас изменения психики (даже психозы).

Рефлексы обычно повышены. Наряду с нервными проявлениями у всех больных с выраженной базедовой болезнью отмечаются сильная мышечная слабость (особенно в ногах) и небольшие колебания температуры.

Особое внимание привлекают симптомы со стороны глаз, которые бывают далеко не во всех случаях (даже тяжелых). Они разнообразны и могут развиваться постепенно или внезапно. Главным из них является пучеглазие. Наличие этого симптома придает выражению лица больного особый характер, мимика лица делается неподвижной. Выражение застывшего чувства страха очень характерно для тяжелых форм базедовой болезни, которые, к тому же, обычно сочетаются с резким похуданием.

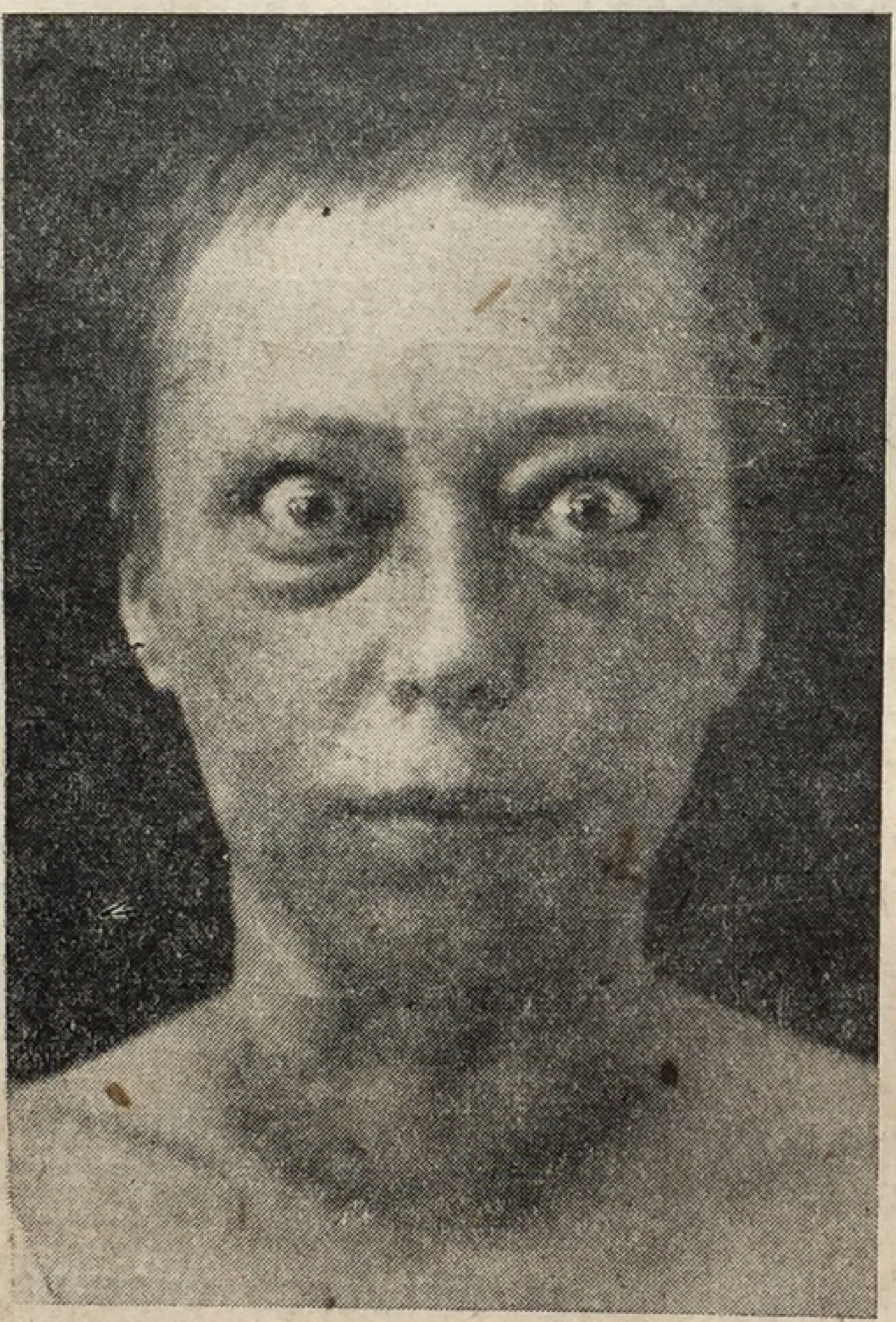


Рис. 151. Больная О., 39 лет. Резко выраженная базедова болезнь. (Собств. наблюдение.)

Пучеглазие может быть двусторонним (чаще всего) и односторонним. Обычно оно неравномерно: один глаз больше выпячен, чем другой.

Объяснить появление пучеглазия довольно трудно. Большинство авторов причиной его считает ненормально повышенный тонус m. orbitalis, который охватывает сзади глазное яблоко и, находясь в состоянии резкого сокращения, как бы выдвигает глаз из орбиты. Другие думают, что пучеглазие зависит от отека ретробульбарной клетчатки. Были предложены и другие объяснения. На основании же опытов Клода Бернара, который раздражал у собаки, кошки и кролика шейный симпатический ствол и получал у них на одноименной стороне пучеглазие, можно допустить, что пучеглазие является результатом именно раздражения шейного симпатического нерва. Очень вероятно, что при этом возникает и ангионевротический отек век.

Другим глазным симптомом является широкое раскрытие (зияние) глазных щелей, редкое мигание и особый блеск глаз (симптом Дальримпель-Штельвага).

Этот симптом объясняют повышенным тонусом m. tarsalis superior et inferior (иннервируется симпатическим нервом). Другие авторы объясняют его повышением тонуса m. levator palpebrae.

Третьим частым, но не постоянным глазным симптомом является так называемый признак Грефе—отставание верхнего века от верхнего края зрачка при взгляде больного вниз, так что между верхним веком и верхним краем зрачка остается белая полоска склеры. Симптом Грефе объясняют повышенным тонусом m. levator palpebrae, которое нарушает произвольное движение века; само глазное яблоко движется свободно при фиксации глазом какого-либо предмета.

Четвертым, менее постоянным глазным симптомом является так называемый симптом Мебиуса (слабость конвергенции), который характеризуется тем, что при необходимости конвергировать глаза у больного базедовой болезнью они дивергируют. Этот симптом часто встречается и у здоровых людей, и диагностическое значение он приобретает только при наличии других глазных симптомов у больных с этим страданием.

Описан и ряд других глазных симптомов у больных базедовой болезнью (например, симптом Кохера, сильная ретракция верхнего века при быстрой перемене взгляда и др.), но они не приобрели большого значения.

В одних случаях обращает на себя внимание жалоба больных на обильное слезотечение, а в других случаях, наоборот,—на сухость глаз.

Симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы постоянны. Чувство жара, приливы, покраснение лица, резкий дилятаторный дермографизм, краснота лица и шеи (особенно при ощупывании щитовидной железы)—обычные проявления этого страдания. Со стороны сердца—сердцебиения, увеличение сердца влево, систолический шум на легочной артерии. Сердце обычно возбуждено. Если болезнь тянется долго, сердечная мышца становится недостаточной, и наступает сердечная слабость. Кровяное давление обычно заметно меняется: систолическое повышается, а диастолическое понижается. Пульс как правило учащен, и больные чувствуют его биение в голове.

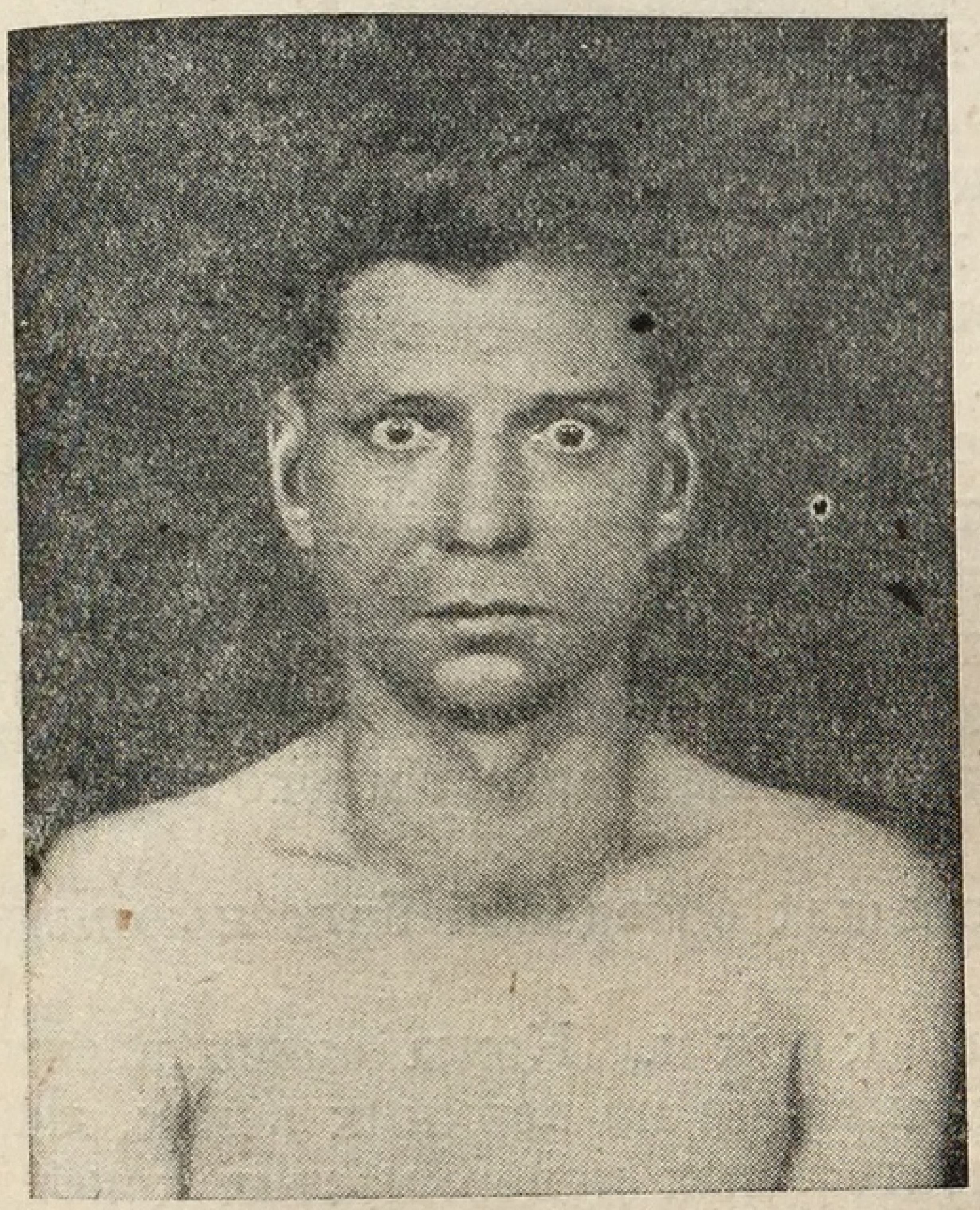


Рис. 152. Отчетливо выраженный зоб и глазные явления у больного базедовой болезнью. Б-ой В-в, 39 лет. (Собств. наблюдение, 1935)

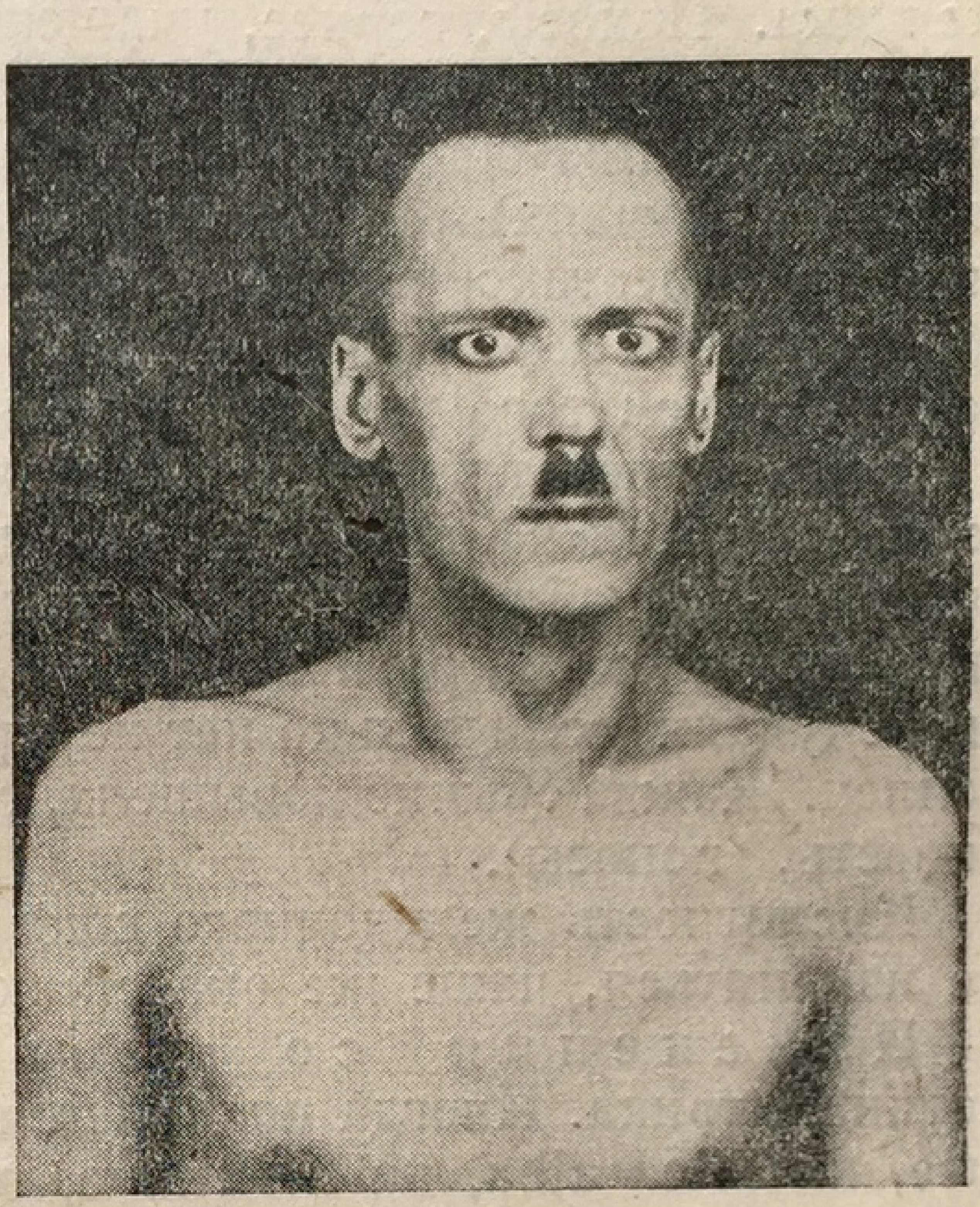


Рис. 153. Отчетливо выраженные глазные признаки и истощение у больного базедовой болезнью. (Собств. наблюдение, 1935).

Наиболее характерные явления со стороны сердца у базедовиков—это трепетание предсердий. По данным некоторых авторов оно встречается очень часто (до 33% случаев). Экстрасистолия (желудочковая и предсердная) также очень часто встречается у базедовиков. Электрокардиограмма характеризуется очень высоким зубцом Т (Зеленин). Изменения со стороны сердца при дальнейшем развитии болезни нарастают, и больной базедовой болезнью превращается тем самым в сердечного больного.

Изменения со стороны крови обычно сводятся только к лимфоцитозу (относительному).

Изменения дыхательного аппарата обычно выражены нерезко и характеризуются лишь поверхностным и неровным дыханием, а также сухим кашлем, который, вероятно, зависит от некоторого давления увеличенной щитовидной железы на трахею и гортань. Слабое, поверхностное дыхание может быть объяснено слабостью дыхательных мышц, которые так же теряют свою силу, как и вся скелетная мускулатура.

Во многих случаях явления со стороны желудочно-кишечного канала отсутствуют. Нередко, однако, они бывают весьма бурными и сказываются неукротимыми рвотами, поносами и приступами болей в животе (так называемые базедовические кризы), которые дают повод к смешению базедовой болезни с рядом заболеваний органов полости живота. При быстром похудании, которое мы обычно наблюдаем у больных базедовой болезнью, наличие неукротимой рвоты создает очень тяжелое состояние, которое нередко заставляло врачей предполагать развитие рака желудка. Поносы, вернее, учащенный кашицеобразный стул—далеко не редкий признак базедовой болезни. Иногда приходилось наблюдать у больных дефекацию до 20 и больше раз в день. Этот жидкий стул иногда (в тяжелых случаях) имеет жировой характер. Причиной его является, повидимому, тиреотоксический гиперкинез желудочного тракта, но возможны и поражения паренхиматозных органов (печень, поджелудочная железа) под влиянием того же тиреотоксикоза.

Выражением тяжелого тиреотоксикоза, ведущего к перерождению печени, является наблюдаемая иногда в тяжелых случаях желтуха. В этих случаях мы наблюдаем также и тяжелые нефрозы. Нефрозы и желтуха являются плохим прогностическим признаком. Как ни странно, но в тяжелых случаях (если только нет неукротимой рвоты) аппетит у этих больных усилен. Жажда обычно повышена, так как больные теряют много воды (потливость, поносы).

Кислотность желудочного сока у больных базедовой болезнью может не изменяться, чаще же она снижена.

Изменения со стороны кожи. Кожа очень влажна, потлива, тонка. Иногда появляется пигментация на верхних веках, лице, шее, по linea alba, на пояснице, разгибательных поверхностях конечностей, промежности и др. Это потемнение кожи напоминает окраску при аддисоновой болезни. Нередко встречается потемнение кожи только на веках (симптом Еллинека); распространенное потемнение отмечается значительно реже. Иногда на голенях у этих больных появляются плотные очаговые припухания кожи и подкожной клетчатки, не оставляющие ямки на месте давления пальцем. Причина этих припуханий не ясна. В некоторых случаях они оказывались по своему строению жировиками, в других—предполагался трофический отек, иногда эти уплотнения напоминали склеродермические изменения, а иногда и myxoedema cutis.

У некоторых базедовиков наблюдаются крапивница и упорный зуд, вероятно, тиреотоксического характера, ибо эти кожные проявления мы наблюдаем иногда при лечении препаратами тиреоидина.

Электрическая сопротивляемость кожи (симптом Вигуру) у базедовиков обычно понижена. Рост волос представляет у них известные особенности. При длительном течении болезни обычно волосы на голове и волосы, характеризующие вторичные половые признаки, выпадают. В некоторых случаях, наоборот, в начале болезни отмечается даже усиление роста волос, а затем все же наступает выпадение их.

В отношении костного скелета следует отметить, что в молодом возрасте, до замыкания эпифизарных линий, у больных базедовой болезнью нередко отмечается некоторое усиление роста. Чаще оно наблюдается у детей. У многих женщин не раз подмечались длинные тонкие пальцы (рука мадонны).

Обращалось также внимание на переваливающуюся походку (Кохер); объясняется она мышечной слабостью, столь характерной для всех случаев выраженной базедовой болезни. Нередко в страдание вовлекался и лимфатический аппарат (увеличение селезенки и лимфатических желез).

Изменения со стороны эндокринной системы у больных базедовой болезнью обычны, и чем тяжелее случай, тем полнее вовлекается в страдание весь эндокринный аппарат.

У большинства больных отмечается увеличенная зобная железа (а в тяжелых случаях status thymico-lymphaticus), атрофические проявления со стороны половых желез (особенно у женщин, что ведет к нарушению овариально-менструального цикла), гипоплазия надпочечников; у женщин как правило атрофируются грудные железы. Нередко наблюдаются и атрофические изменения в поджелудочной железе, особенно в островковом аппарате ее. В мозговом придатке также находили изменения в смысле уменьшения его объема (с уменьшением числа эозинофильных клеток в его передней доле). Изменения в щитовидной железе характеризуются в основном разжижением коллоида, обильным новообразованием сосудов, разрастанием эпителия фолликулов, лимфоидной инфильтрацией. (Подробно изменения в эндокринной системе и во внутренних органах и нервной системе изложены в главе о патологической анатомии эндокринных желез.)

Изменения обмена веществ у базедовиков особенно важны. Как правило основной обмен значительно повышен. Согласно данным Мюллера и Магнус—Леви в тяжелых случаях он повышается до 100% против нормы. Белковый обмен тоже нередко бывает повышен. Часто встречается алиментарная глюкозурия. Сахар крови обычно у верхних границ нормы, но гликемическая кривая как правило выше нормы и имеет несколько растянутую нисходящую кривую, напоминая собой диабетическое плато. В тяжелых случаях гипертиреоза наблюдается даже сочетание ее с сахарным диабетом. Минеральный обмен, повидимому, изменен мало.

Содержание иода в крови у базедовиков обычно повышено. Кислотнощелочное равновесие может изменяться как в ту, так и в другую сторону.

Клинические формы. Разделение базедовой болезни на различные клинические формы провести нелегко, так как существует много переходных фаз от очень легкой (forme fruste) до очень тяжелой. Известный смысл имеется в делении их на первичную и вторичную (Мебиус). Под первичной формой понимают тот случай базедовой болезни, когда она возникает у больного с нормальной до заболевания щитовидной железой, а под вторичной—появление ее у больного с зобноперерожденной железой. Такое разделение не всегда, впрочем, удается, так как обычно мы имеем дело с больными, которые ничего не могут сообщить нам о состоянии своей щитовидной железы до заболевания. Деление на симпатикотоническую и ваготоническую формы (Эппингер) не всегда возможно, так как обычно при каждой форме базедовой болезни имеются явления раздражения как со стороны симпатической системы, так и со стороны парасимпатической.

Мне представляется более рациональным разделить базедову болезнь по клиническому течению на тяжелые формы, средние и легкие, далее на остро возникающие и медленно развивающиеся. Такое деление полностью удовлетворяет практическим (и терапевтическим) потребностям. Помимо этого нужно всегда иметь в виду и различный генез страдания (психические травмы, инфекционные процессы, гранулемы, опухоли и т. д.).

Здесь уместно сказать и несколько слов о терминологии этого заболевания. Некоторые авторы помимо термина «базедовой болезни» употребляют и термин «гипертиреоз». Такое деление они считают необходимым потому, что при базедовой болезни (безразлично, какой тяжести) имеет место вся триада (зоб, пучеглазие, тахикардия) и дрожание. При гипертиреозах же могут и не быть налицо все симптомы болезни. Мне представляется такое деление ненужным, да и мало обоснованным. Гипертиреоз—это прежде всего понятие, уточняющее сущность базедовой болезни. Кроме того, далеко не всегда все признаки базедовой болезни (гипертиреоза) бывают у больного. Иногда даже в тяжелых случаях базедовой болезни не бывает глазных симптомов, во многих случаях нет большого увеличения щитовидной железы, а в некоторых не бывает даже тахикардии. Нам приходилось видеть такие случаи базедовой болезни, где не было столь характерной для этих больных нервной возбудимости, эмотивности, потливости, дрожания. Наконец, приходилось наблюдать больных базедовой болезнью, у которых сухожильные рефлексы не только не были повышены, а скорее понижены.

Некоторые авторы считают базедову болезнь дистиреозом, под которым одни понимают как бы выражение качественного изменения продуцируемого больной щитовидной железой тироксина; другие под дистиреозом понимают наличие в клинической картине базедовой болезни признаков гипотиреоза—пониженной функции щитовидной железы (см. главу о микседеме). Последнее мнение нам кажется более приемлемым.

Течение базедовой болезни может быть различным, что определяется генезом данного конкретного случая, конституциональными моментами, остротой случая, бытовыми условиями и др. Предусмотреть в каждом отдельном случае длительность течения болезни и особенности ее обычно не представляется возможным. Иногда в самых тяжелых случаях и без лечения наступает значительное улучшение, главным образом под влиянием улучшения окружающих больного условий; иногда на первый взгляд легкие случаи в дальнейшем приобретают тяжелый характер и заканчиваются даже смертью. Ни одна из известных нам болезней не протекает так капризно, как базедова болезнь, и ни на одну болезнь не влияют так психическое состояние самого больного и окружающая его обстановка.

По статистике Кохера в случаях классической базедовой болезни смерть наступает в 11%, а в остро возникающих тяжелых формах даже в 30—40% случаев. Бауэр определяет смертность при базедовой болезни в 20—25%. Если принять во внимание, что сопротивляемость к инфекциям больных базедовой болезнью снижена, эти цифры становятся понятными.

Для клиницистов представляет очень большой интерес вопрос, какими признаками начинается синдром базедовой болезни. Вопрос этот в литературе освещен недостаточно. Лишь относительно недавно (1931) вопрос о начальных явлениях при гипертиреозах был поднят в литературе Оме. По современным понятиям индивидуальное состояние эндокринного аппарата является исключительно или преимущественно наследственным, а потому он полагает, что говорить о начальных признаках какого-либо эндокринного заболевания можно лишь проблематично. Однако он все же считает, что изучение начальных явлений гипертиреозов возможно и необходимо. Какой же момент при развивающемся гипертиреозе следует считать начальным? Началом заболевания Оме предлагает считать тот момент, когда можно констатировать субъективные или объективные признаки. Очень существенно установить самые ранние признаки тяжелой формы болезни, а затем необходимо уловить и самые легкие, еле намечающиеся симптомы, чтобы судить о соотношении между начальными и финальными стадиями болезни.

Чему мы должны уделять большее внимание—объективным или субъективным признакам? Объективно основной обмен не может, конечно, иметь решающего значения. Констатирование того или другого уже известного признака (небольших колебаний температуры, сердцебиения, потливости, нервности, увеличения щитовидной железы и пр.) также недостаточно, ибо все эти признаки могут встречаться и при ряде других заболеваний. Поэтому признать какой-либо из перечисленных признаков именно начальным при гипертиреозе было бы неправильно. Решение этого вопроса затрудняется еще тем, что большую роль в этиологии и патогенезе гипертиреозов играет момент конституциональный. Но непосредственной причиной заболевания являются все-таки экзогенные моменты и в огромном большинстве случаев психические травмы. Мы уже обращали внимание на это обстоятельство и приводили статистику Брэма, согласно данным которого гипертиреозы в 85% случаев обязаны своим возникновением психической травме.

Нередко приходится сталкиваться с выраженными случаями базедовой болезни у больных, переживших психическую травму 1—2 года назад. И тут опять возникает вопрос: с чего же началась болезнь, какие субъективные и объективные признаки появились с самого начала? Вопрос этот имеет очень большое значение, не только чисто диагностическое, но и терапевтическое, ибо все мы отлично знаем, что с легкими формами гипертиреоза справиться легко, в то время как с выраженными борьба чрезвычайно трудна.

С указанной целью мы решили подвергнуть специальной статистической обработке весь материал нашей клиники, касающийся базедовой болезни, где сам больной хронологически отмечал тот или другой начальный субъективный или объективный признак.

При этом оказалось, что четко расчленить начальные признаки, указать определенно, какой симптом по мнению больного связан с началом заболевания, трудно; нередко болезнь выявлялась одновременно рядом признаков. Все же основные признаки удалось подметить.

Симптомы	Процент случаев
Мышечная слабость	48
Нервность	17
Дрожание	1
Бессонница	1
Потеря веса	4
Потливость	2
Увеличение щитовидной железы	5
Глазные признаки	4
Желудочно-кишечные расстройства (рвоты, поносы)	2
Головные боли	1
Сердцебиение	15

(Почти во всех наших случаях в анамнезе мы могли установить психическую травму.)

Таким образом, из 100 случаев в 48 первичным признаком явилась мышечная слабость. Правда, она сочеталась с другими признаками, но больные все же определенно отмечали ее как ведущий симптом. Это заставляет нас особенно чутко прислушиваться к жалобам больного на мышечную слабость (особенно у лиц физического труда) и не относить ее, как это обычно делается, за счет переутомления, но искать при ней и другие симптомы, что позволит рано установить диагноз гипертиреоза.

Тироксин по мнению Цондека является тонус-гормоном для мускулатуры, поэтому избыток его в организме ведет к резкому истощению мышечной силы. Хвостек уже давно обратил внимание на связь между базедовой болезнью и общей слабостью, причем отметил, что в страдание вовлекается и мускулатура тела. Он был совершенно прав, говоря, что встречающаяся у базедовиков мышечная атрофия заслуживает специального изучения. Асканази специально изучал состояние мускулатуры у базедовиков и во всех исследованных случаях обнаружил серьезные и распространенные анатомические изменения в ней. Эти изменения были констатированы им на секционном материале не только в очень тяжелых, но и в легких случаях гипертиреозов. Если мы не имеем пока никаких данных, чтобы предполагать анатомические изменения в мышцах, все же мы должны предположить функциональные нарушения, в основе которых лежат те сложные биохимические сдвиги, которыми характеризуется каждый гипертиреоз.

У детей выраженные формы базедовой болезни встречаются очень редко. По статистике Заттлера, охватывающей 3 477 больных в возрасте от 1 до 10 лет, базедова болезнь наблюдалась лишь в 1,6% случаев. Штерн среди 163 детей до 10 лет не наблюдал ни одного случая выраженной формы базедовой болезни, а нерезко выраженной—в 7,8%.

Чем же отличается клиника базедовой болезни у детей от обычной формы этого заболевания у взрослых? Бауэр указывает, что в огромном большинстве случаев у детей-базедовиков отсутствуют глазные симптомы. Отмечается увеличение роста, субфебрильная температура, увеличение селезенки, ортостатическая альбуминурия, благодаря чему базедову болезнь у ребенка иногда легко смешать с эндокардитом. Чтобы избежать ошибки, следует обратить внимание на исхудание, слабость, тахикардию, громкий систолический шум над сердцем, тремор, вазомоторную лабильность, потливость, систолический шум в сосудах щитовидной железы.

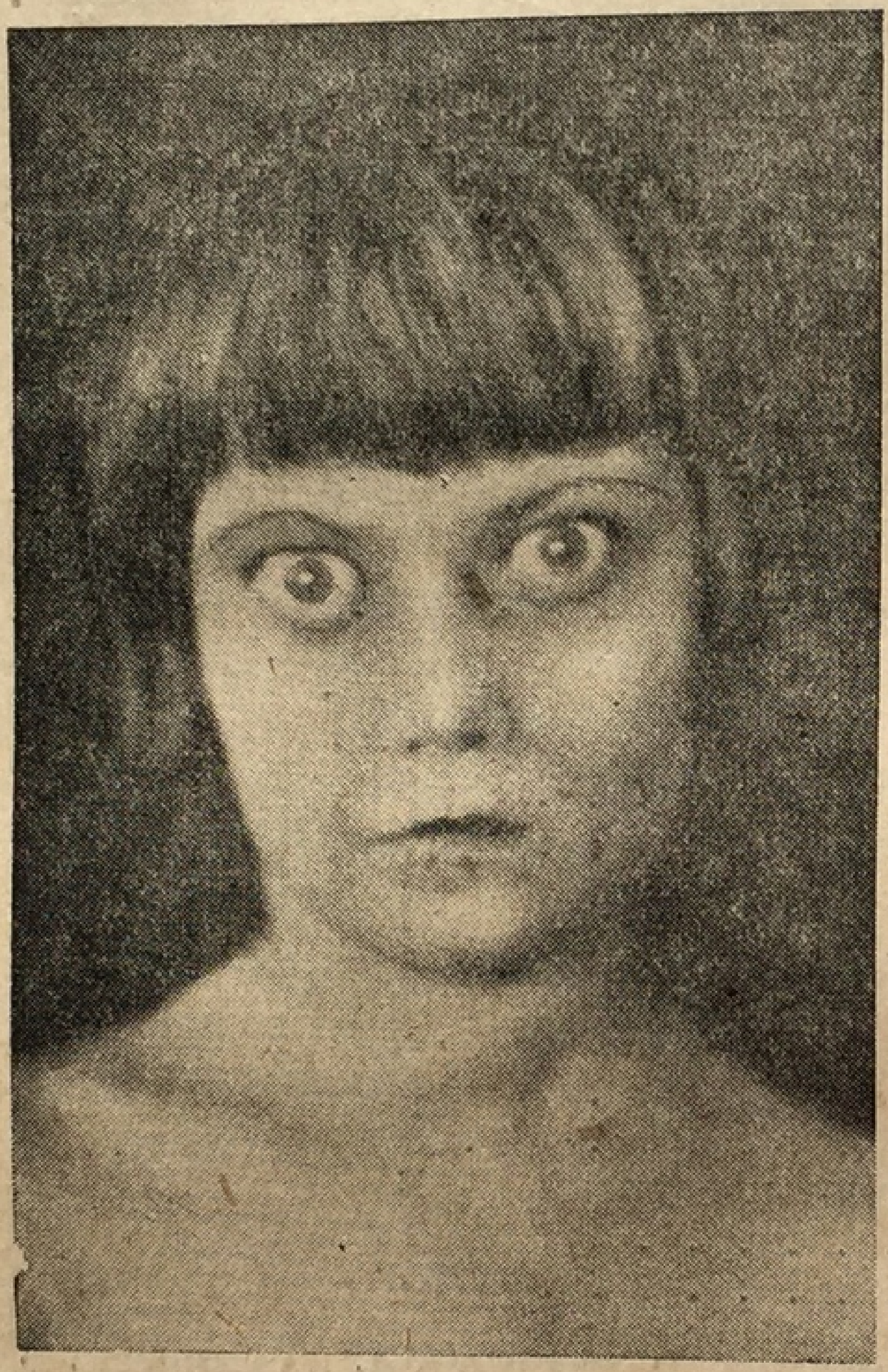


Рис. 154. Выраженная форма базедовой болезни у девочки $7^1/_2$ лет. (Собств. наблюдение, 1934.)

Согласно наблюдениям Люсьена, Паризо и Ришара базедова болезнь у детей протекает своеобразно: зоб имеется будто бы всегда, пучеглазие и тремор редки. Глазные симптомы как правило отсутствуют. У некоторых детей авторы отмечали заметное усиление роста. Наступление половой зрелости обычно запаздывает, но с наступлением ее симптомы обычно регрессируют.

Все признаки базедовой болезни у детей могут проявиться в течение нескольких дней.

Так, в случае Филатова она развилась у 5-летнего мальчика непосредственно после перенесенного грипа, а через месяц была выражена уже вполне отчетливо. В случае Демме базедова болезнь развилась в 5 дней, а в случае Зольбрига—в двое суток.

Течение болезни может быть быстрым и длительным, но как правило оно доброкачественное. Согласно наблюдениям Нобекура у детей помимо всех признаков базедовой болезни, которые могут быть и не быть, наблюдаются иногда хореические движения. Предсказание в общем довольно благоприятное.

По наблюдениям Нобекура 60% случаев оканчиваются излечением. Часты улучшения, но встречаются и рецидивы. Смертельный исход по данным этого автора определяется в 10%.

Этиология базедовой болезни у детей отличается от этиологии взрослых.

По данным Сукэ базедова болезнь у детей возникает иногда вслед за хореей. По мнению Паризо и Ришара—и это подтверждают все исследователи,—чаще всего она развивается после инфекционных заболеваний и главным образом инфекционных процессов, возникающих в носоглотке.

Нередко у больных базедовой болезнью, в частности у детей, наблюдается одновременно с этим страданием и хронический тонзиллит. Многие авторы пытались установить известную закономерность и полагали, что тонзиллит как бы поддерживает базедовические явления. Однако сам по себе хронический тонзиллит встречается очень часто, и мы наблюдаем его без каких-либо базедовических явлений. Вместе с тем мы знаем очень много больных базедовой болезнью, у которых никогда хронического тонзиллита не было. Таким образом, здесь, видимо, только случайное совпадение, но не патогенетическая зависимость базедовой болезни от хронического тонзиллита.

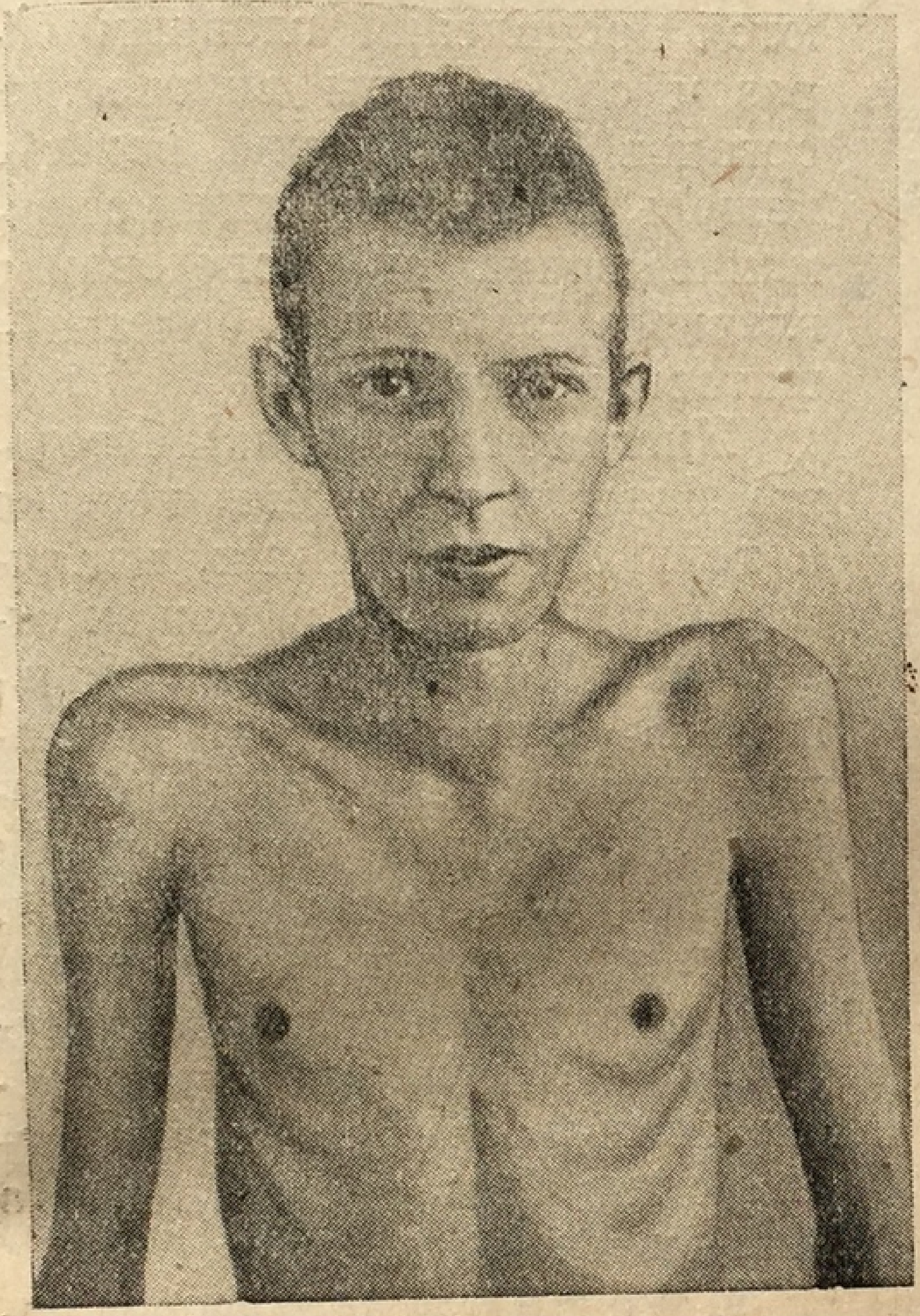


Рис. 155. Б-ной К-ов, 17 лет. Базедова болезнь, хронический тонзиллит. Октябрь 1934 г. до операции. (Собств. наблюдение.)

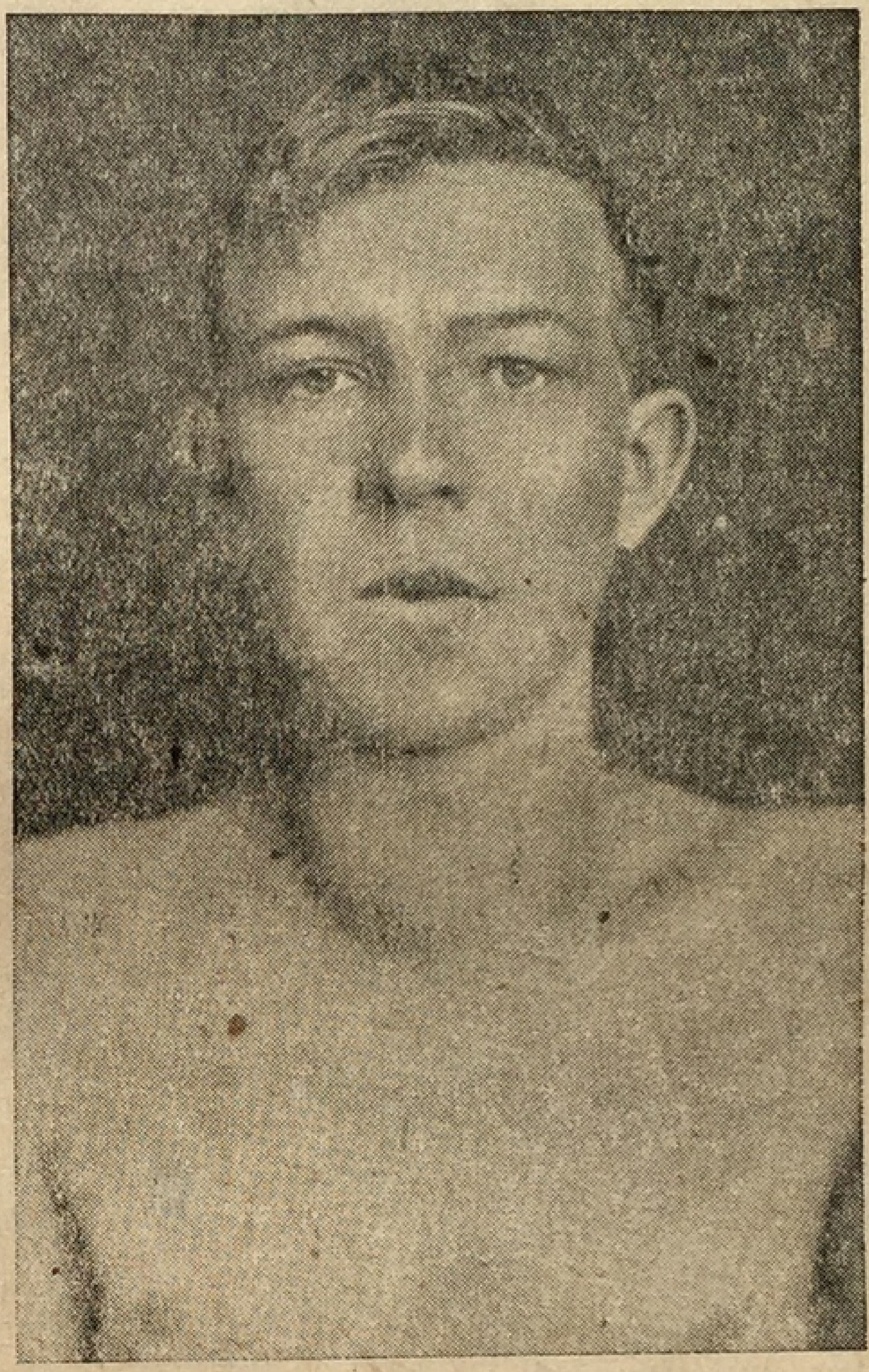


Рис. 156. Тот же больной после операции хронического тонзиллита. Декабрь 1934 г. (Собств. наблюдение.)

При терапии основного заболевания—базедовой болезни—следует уделять также внимание сопутствующим заболеваниям и, в частности, хроническому тонзиллиту.

Хотя в генезе базедовой болезни хронический тонзиллит и не играет ведущей роли, все же необходимо энергично с ним бороться и, если нужно, делать тонзиллектомию. Если больной требует по состоянию здоровья оперативного лечения, то лучше раньше оперировать тонзиллит и только через несколько месяцев оперировать его по поводу базедовой болезни. Вскоре после тонзиллектомии оперировать больных по поводу базедовой болезни не следует.

Тонзиллектомия у базедовика является операцией довольно серьезной и тяжелой. После нее самочувствие больного очень скверное, и его основное заболевание—базедова болезнь—первое время резко ухудшается. Здесь требуется энергичное лечение (маленькие дозы иода, инсулин, постельное содержание, усиленное питание и пр.).

Так же как и у взрослых, среди детей базедова болезнь встречается чаще у девочек, чем у мальчиков. У Барре (1901) на 39 случаев базедовой болезни у детей девочек было 28, мальчиков—11. Это преобладание девочек подтверждается и другими авторами.

Беременность обычно ухудшает течение базедовой болезни, в некоторых случаях, наоборот, она влияет даже благоприятно. В случае дурного влияния на течение болезни беременность приходится прервать.

Диагноз базедовой болезни как правило нетруден, если у больного имеются все признаки или хотя бы часть их. Необходимо по возможности уточнить генез страдания, что особенно важно при назначении терапии. Чаще встречаются случаи, где симптоматология страдания выражена нерезко, а подчас имеются проявления главным образом со стороны внутренних органов (сердцебиение, поносы, кашель и пр.), отвлекающие внимание врача от исследования главного источника болезни — щитовидной железы.

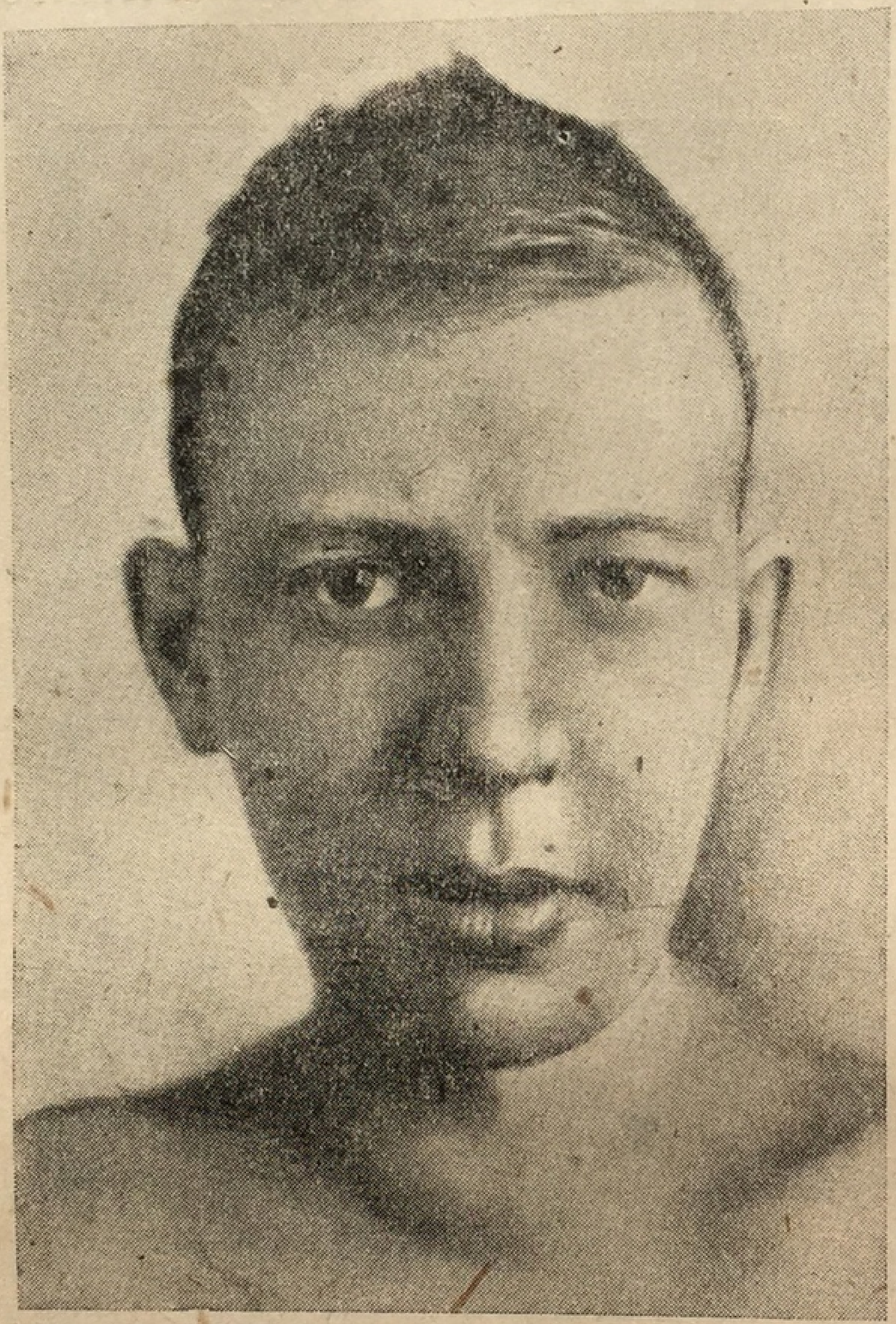


Рис. 157. Тот же больной после лечения маленькими дозами иода и инсулина (январь 1935 г.). (Собств. наблюдение.)

Иногда все признаки базедовой болезни выражены нерезко и только один из них, например, сердцебиение, выражен отчетливо. При наличии небольших колебаний температуры возникает подозрение на эндокардит. Это не раз давало повод ставить ошибочные диагнозы; как и при постановке диагноза любого эндокринного заболевания, надо очень тщательно обследовать всего больного, и тогда можно быть уверенным, что диагноз поставлен точно.

Прогноз базедовой болезни зависит от тяжести случая, генеза ее и своевременно примененной терапии. Это положение не требует дальнейших разъяснений.

Для лечения базедовой болезни рекомендуются следующие мероприятия:

I. Общеукрепляющие мероприятия.

а) Физический и психический покой.

б) Пребывание в санаториях.

в) Климатическое лечение (гористые местности или берег моря); при этом следует избегать солнца и жары.

II. Физические методы лечения.

а) Водолечение (ванны, циркулярный душ, тепловатые обливания).

б) Гальванизация щитовидной железы.

III. Лекарственные мероприятия.

а) Мельчайшие дозы иода и хинина.

б) Бромиды.

в) Фосфорные препараты.

г) Гинерген (эрготамин).

д) Антитиреоидин.

е) Молоко тиреоидектомированной козы (родаген), тиреоидектин, препараты зобной железы, половых желез, поджелудочной железы, инсулин.

IV. Рентгенотерапия.

V. Оперативные методы лечения.

Часто приходится встречать больных базедовой болезнью, которые лечатся одновременно чуть ли не всеми способами. Это легко понять, если принять во внимание, что страдание это многосимптомно и больные предъявляют обычно чрезвычайно много жалоб и требований к лечащему врачу.

Больных тяжелой формой базедовой болезни необходимо прямо направлять к хирургам, так как обычно наши терапевтические мероприятия не оказывают здесь должного воздействия.

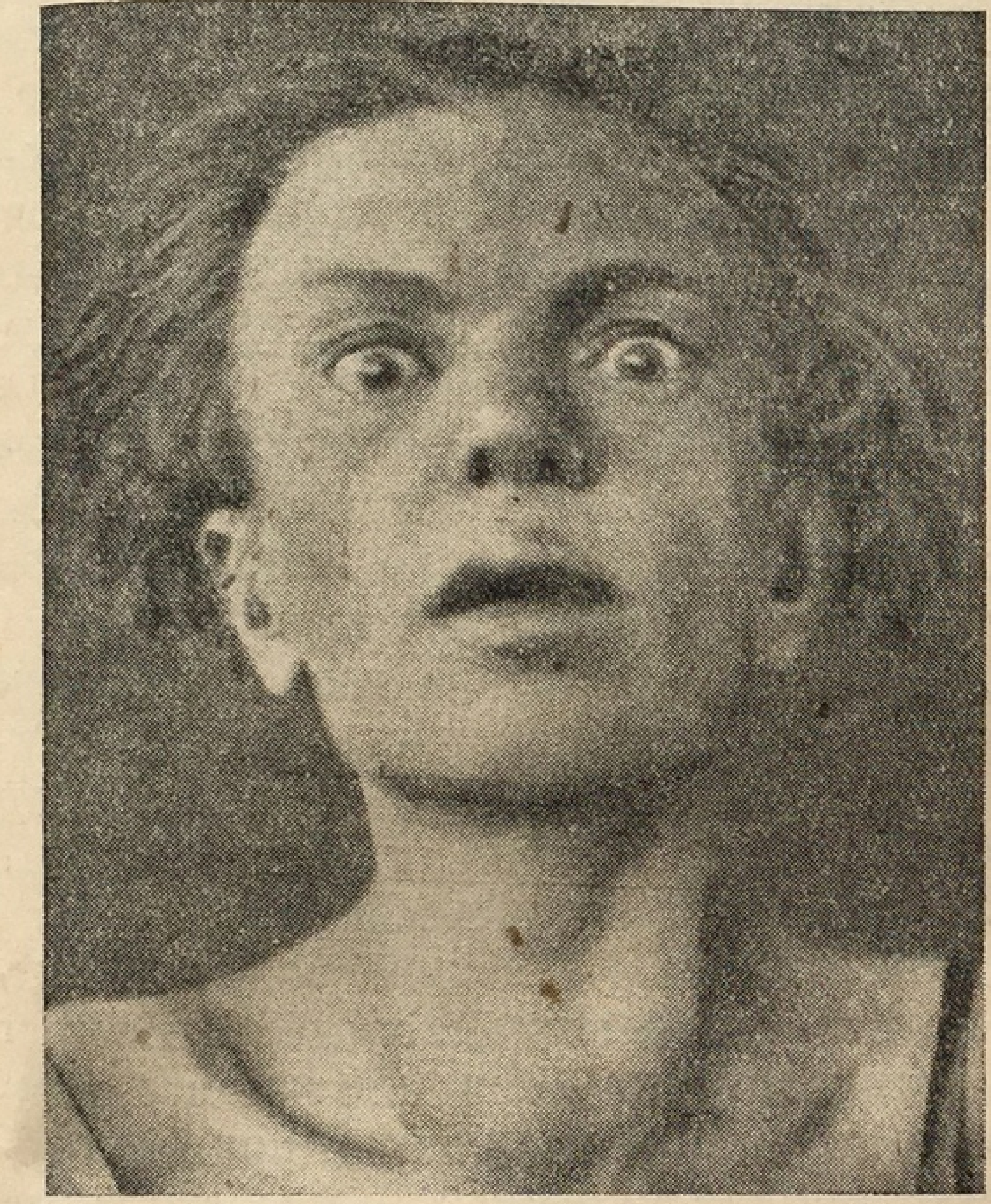


Рис. 158. Больная С. с резко выраженной базедовой болезнью (до операции). (Собств. наблюдение, 1935.)

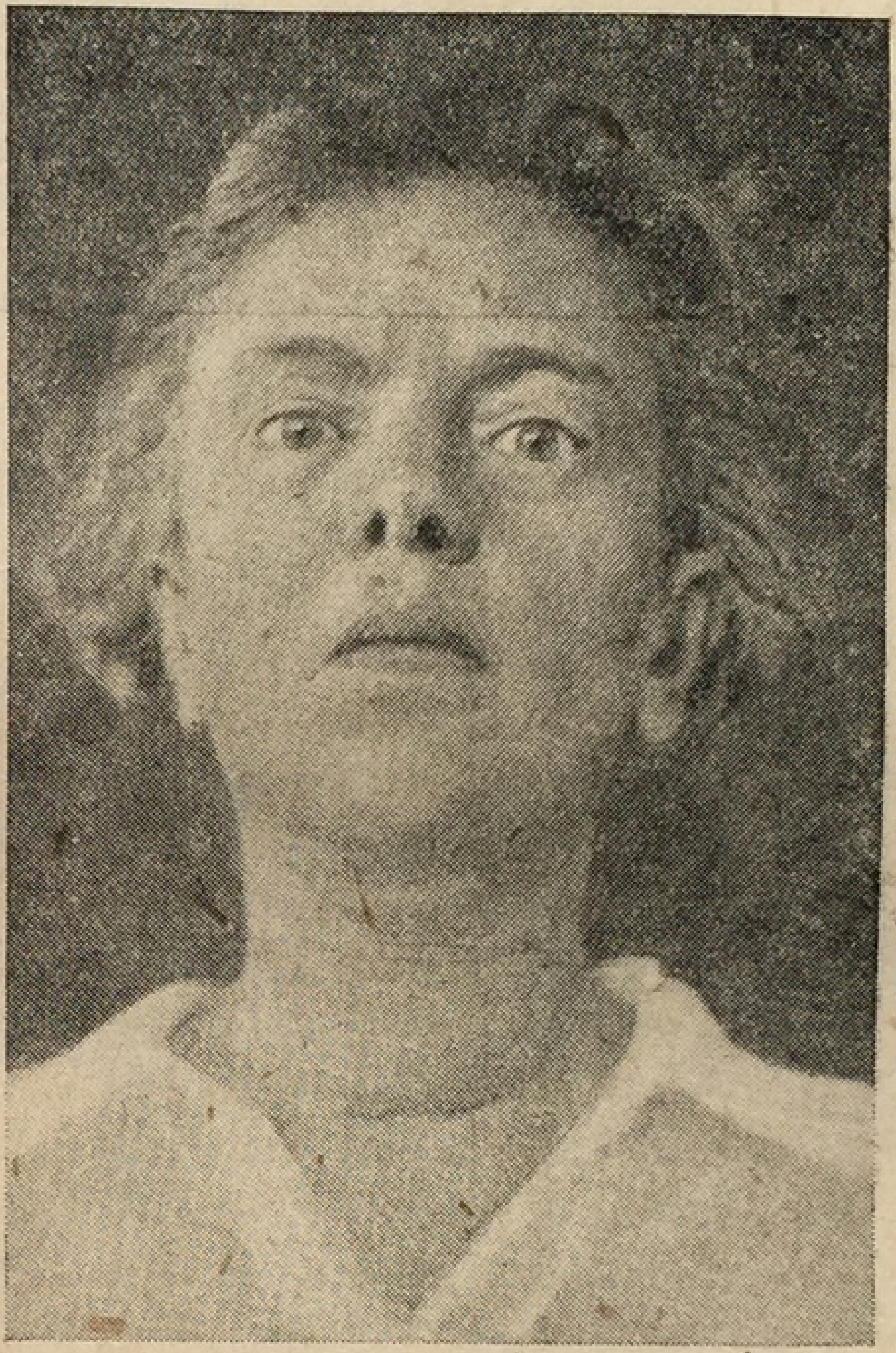


Рис. 159. Та же больная С. через месяц после операции. (Собств. наблюдение, 1935.)

По статистике Кохера после операции излечение наступало в 76%, улучшение—в 14%, смертность—в 3,1%.

Терапевтические методы по статистике того же Кохера дают излечение в 18%, улучшение—в 27%; улучшения не наступило в 33%, смертность составляла 22%. Позднейшие статистические данные говорят о значительно меньшем проценте смертности.

Некоторые авторы, как Ю. Бауэр, значительно расширяют показания к оперативному вмешательству. По мнению Бауэра необходимо оперировать: 1) в случаях, где имеется механическое сдавление зобом трахеи; 2) в случаях выраженной базедовой болезни, где двух-трехмесячное терапевтическое лечение не дало результата или если за этот промежуток времени болезнь ухудшилась; 3) в случаях легких с большими узловатыми зобами (так называемые «токсические аденомы»), где шестимесячное терапевтическое лечение не дало значительного улучшения.

Оперативному лечению подлежат по моему мнению больные, занимающиеся физическим трудом, даже в том случае, если форма болезни нетяжелая (средняя по тяжести).

Какой именно избрать способ операции, должен решить хирург. Лучшим способом должен считаться тот, который не дает рецидивов болезни. На мой взгляд лучший метод—это метод субтотальной резекции железы, дающий максимально хорошие результаты. Не следует только забывать, что при оперативном лечении базедовой болезни нельзя применять общего хлороформного наркоза. Не только потому, что он опасен, что нередко status thymico-lymphaticus сопутствует базедовой болезни, но опыт показывает, что эти больные чрезвычайно плохо переносят этот вид наркоза и иногда после первого же вдыхания хлороформа умирают на операционном столе.

Рен на основании своего 30-летнего опыта пришел к следующему выводу: «если бы позволительно было удалять всю щитовидную железу, то каждый случай базедовой болезни мог бы быть быстро и верно излечен: чем бо́льшая часть щитовидной железы удалена, тем быстрее и нагляднее успех операции». Положение Рена было выполнено впервые, кажется, Зудеком, который остался очень доволен полученным результатом. Гольден и Кэй приводят 10 случаев, где была произведена полная тиреоидектомия (паращитовидные железы были сохранены) с благоприятным результатом. Однако срок наблюдения слишком мал, чтобы делать какие-либо окончательные выводы.

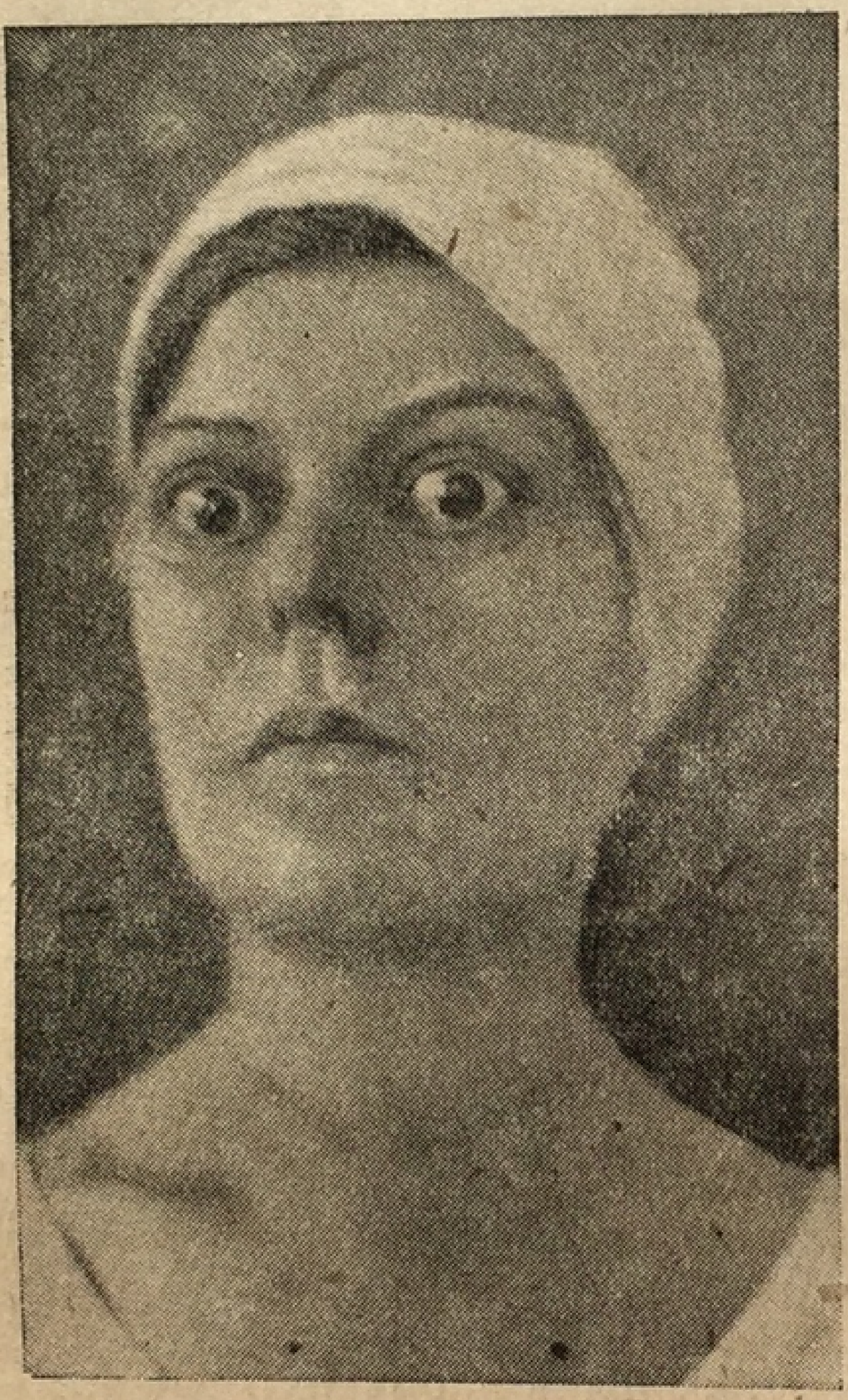


Рис. 160. Больная Б., 25 лет, с рецидивом базедовой болезни после произведенной операции. (Собств. наблюдение, 1935.)

Следует лишь иметь в виду, что если у такого больного нет достаточно развитых добавочных щитовидных желез, то после операций полной тиреоидектомии должна развиваться микседема.

Какие случаи базедовой болезни следует подвергать рентгенотерапии? Вопрос этот представляется очень сложным прежде всего потому, что методика рентгенотерапии базедовой болезни еще недостаточно разработана. Дозировка R-лучей крайне трудна. Иногда небольшие дозы дают слишком сильный эффект. Описан ряд случаев, когда осторожно примененная рентгенотерапия базедовой болезни приводила к микседеме. Оказывалась ли слишком чувствительна к R-лучам щитовидная железа таких больных или же дозировка была чрезмерно большой, решить трудно. Поэтому при применении рентгенотерапии нужно соблюдать большую осторожность.

Статистические материалы ряда рентгенологов (Фишер, Эдлинг, Шик, Спельман) показывают, что по результатам эффект рентгенотерапии, по крайней мере, равен хирургическому, чего я лично, на основании своего материала, подтвердить не могу. Рентгенотерапия ведет к таким изменениям в самой щитовидной железе и вокруг нее, которые крайне затрудняют дальнейшее хирургическое вмешательство.

По мнению Ю. Бауера рентгенотерапии подлежат:

1) легкие, но долго длящиеся формы;

2) явления гипертиреоидизма у людей преклонного возраста или у тех субъектов, у которых имеется расширенное, слабое сердце и которым нельзя рекомендовать операцию;

3) годами длящиеся явления гипертиреоидизма после леченной, выраженной формы базедовой болезни;

4) больные базедовой болезнью, подвергавшиеся не раз оператив-

ному воздействию без надлежащих результатов, у которых при этом нет гиперплазии зобной железы;

5) больные с резко выраженной базедовой болезнью, которые отказываются от операции.

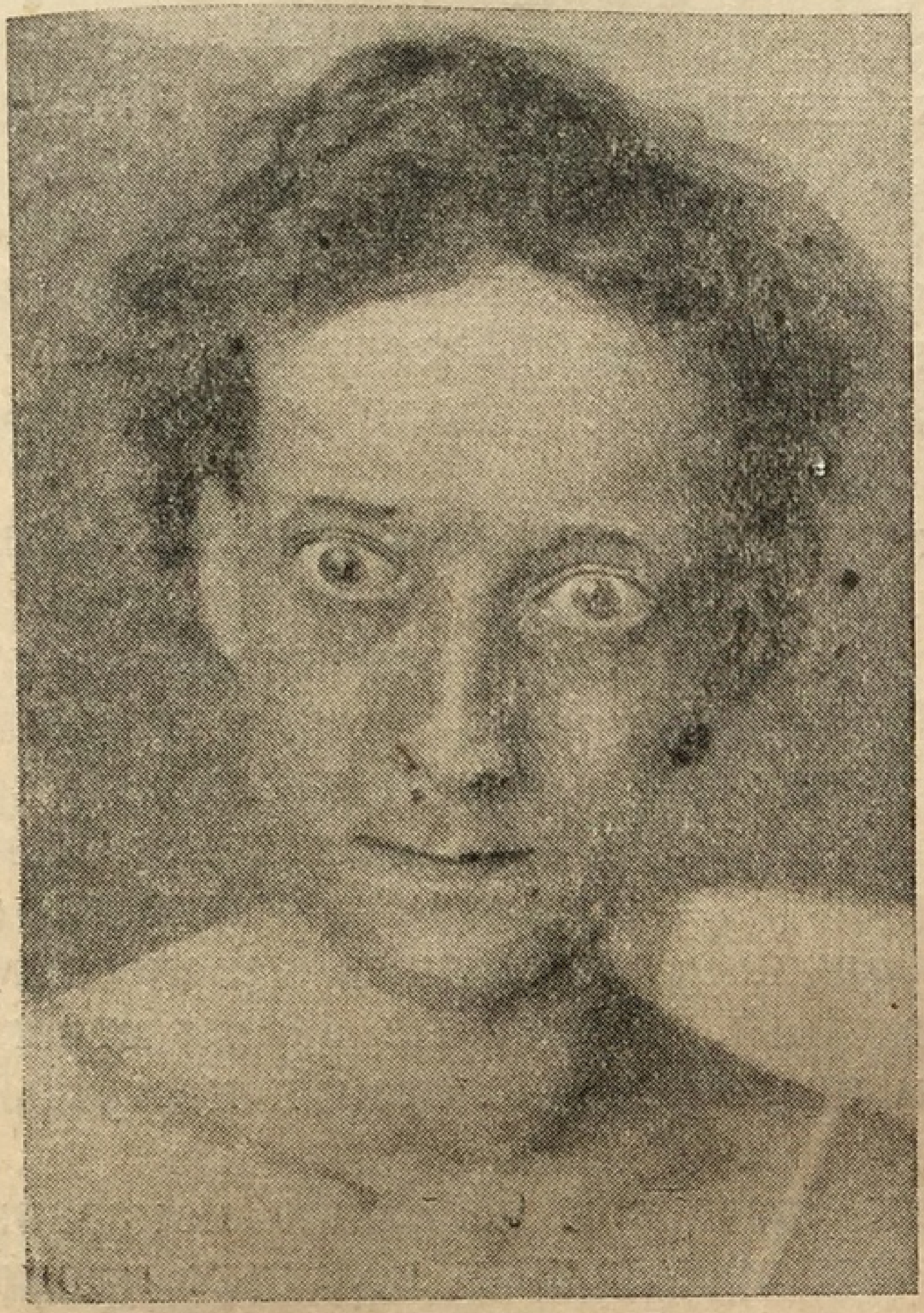


Рис. 161. Больная О. А. Я-ва, 26 лет, с тяжелой формой базедовой болезни (май 1934 г.). После небольшой подготовки оперирована 7 июля 1934 г. (Собств. наблюдение.)

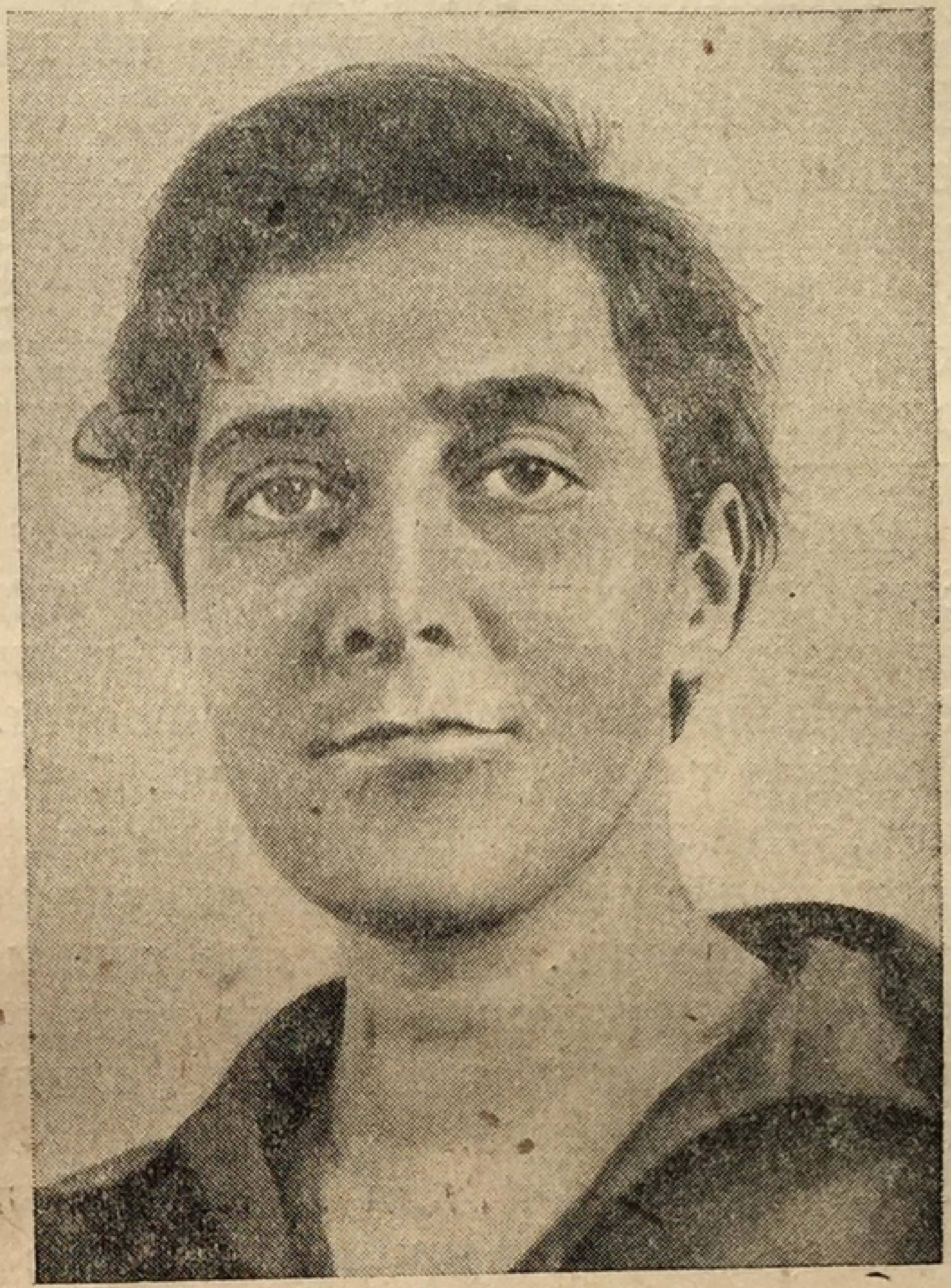


Рис. 162. Та же больная О. А. Я-ва через 9 месяцев после операции. Все признаки базедовой болезни исчезли. Прибавка в весе 17 кг. Ни одного признака гипотиреоза не появилось. (Собств. наблюдение, 1935.)

Терапию базедовой болезни начинают обычно с общеукрепляющего лечения с одновременным (обязательно) назначением небольших доз иода 2 раза в день по $^1/_2$—1 чайной ложке $^1/_4$% раствора иодистого калия или натрия, или иода в пилюлях по следующей прописи:

Rp. Jodi puri 0,04
Kali jodati 0,4
Ext. valerianae 4,0
Ext. et pulv. liq. q. s.
ut f. pil. Nr. 40
D. S. По 1 пилюле 2 раза в день за едой
(в течение 20 дней)

Обычно мы ведем иодистое лечение в течение 2—3 месяцев: 20 дней больной принимает лекарство, 20 дней тянется перерыв в лечении, а затем снова лечение повторяется таким же образом 2—3 раза. Опыт наш показал, что этот вид лекарственной терапии в легких, средних, а иногда и в тяжелых случаях дает хороший результат.

Больные приучаются принимать иод и в дальнейшем знают (по своему самочувствию), когда необходимо прекратить его приемы и когда нужно их возобновить.

Улучшение обычно выражается в хорошем самочувствии, прекращении сердцебиений, уменьшении нервности, дрожания, потливости, в прибавке в весе и т. д.

Даже в легких случаях болезни (параллельно с иодистым лечением), если это только возможно, больному рекомендуется прекратить на время работу, и его следует поместить в хороший дом отдыха или санаторий.

Чрезвычайно осторожно нужно подходить к вопросу о направлении больных базедовой болезнью на курорт, куда они зачастую сами себя «направляют». На курорты следует направлять только больных с легкой формой заболевания. Больные с тяжелой формой, подлежащие как правило оперативному лечению, вообще не должны направляться на курорты. При этом следует принимать во внимание и этиологический момент. Лишь в тех случаях, где причиной базедовой болезни являлась психическая травма, курортное лечение давало хороший результат.

Выбор курортных факторов лечения для этих больных невелик. Так, если бы даже они почему-либо нуждались в грязевом лечении, применение его является противопоказанным, так как течение основной болезни от грязелечения резко ухудшается. Применение всех теплых водяных процедур также нежелательно. Термофобия этих больных настолько велика, что в этом направлении не следует даже делать осторожных попыток. Прохладные обливания, циркулярный душ ($^1/_2$—1 минуты) обычно переносятся хорошо. Углекислые ванны в большинстве случаев переносятся плохо. Мацестинские ванны противопоказаны. Солнечные ванны строго противопоказаны, так как под влиянием этого метода лечения наступает стойкое ухудшение.

Таким образом, для лечения больных базедовой болезнью показаны лишь некоторые процедуры; кроме легких прохладных водяных процедур приходится довольствоваться климатическим лечением и пребыванием в санаториях, где больные могут пользоваться покоем, рациональным питанием и пр.

При решении вопроса о том, куда направлять больного базедовой болезнью, приходится прежде всего считаться с желанием самого больного: море многих возбуждает, и они его плохо переносят, другие же больные, наоборот, плохо переносят гористые места с их однообразным ландшафтом.

Когда-то полагали, что гористые местности, где встречается эндемический зоб, особенно благоприятны для лечения базедовой болезни, так как тот неизвестный фактор, который вызывает дегенеративные изменения в щитовидной железе жителей зобных районов, способен вызвать такие же изменения в щитовидной железе больного базедовой болезнью, что будто бы может повести если не к выздоровлению, то, по крайней мере, к улучшению базедовических явлений. Теперь это объяснение, конечно, никого удовлетворить не может. Кроме того, в районах распространения эндемического зоба нередко встречаются и резко выраженные случаи типичной базедовой болезни.

Улучшение в состоянии здоровья этих больных, наблюдавшееся после пребывания в гористых местах, следует в известной мере отнести за счет благоприятной успокаивающей обстановки, способной в значительной степени притупить резкую возбудимость нервной системы больного базедовой болезнью. Вопрос о влиянии на базедову болезнь гористых местностей недавно был поднят вновь. По мнению некоторых авторов (Фельдман) целебным агентом при климатическом лечении базедовой болезни является пониженное атмосферное давление. Под влиянием пониженного атмосферного давления понижается напряжение углекислоты в крови и происходит уменьшение щелочного резерва. Таким образом, влияние горного климата выражается в ацидозе, вследствие чего изменяется будто бы вегетативный тонус больного. Насколько эти соображения правильны, покажут дальнейшие исследования, но в том, что под влиянием пребывания в гористых местностях состояние здоровья больных базедовой болезнью значительно улучшается, сомневаться не приходится.

В терапии этого заболевания всегда возникает вопрос о диете. Каких-нибудь строго определенных диетических указаний здесь дать нельзя. Больным, теряющим свой вес, необходимо назначить усиленное питание. Желателен избыток жиров и углеводов. При назначении последних надо, однако, всегда иметь в виду, что при базедовой болезни встречается нередко глюкозурия, что заставляет, наоборот, ограничивать дачу углеводов.

В случаях базедовой болезни с жировыми поносами необходимо быть осторожным с назначением избытка жиров.

Согласно исследованиям Фальта избыток белка повышает секреторную деятельность щитовидной железы. Таким образом, усиленное питание этих больных не должно носить однообразного характера в смысле предпочтения одного только вида пищевых веществ.

На протяжении иодистого лечения в перерывах иногда приходится давать бромиды, под влиянием которых наступает некоторое успокоение.

Среди органотерапевтических препаратов наибольшую пользу приносит применение у истощенных базедовиков ежедневно подкожно по 5—10 единиц инсулина (с последующим приемом углеводов) в течение месяца. Иногда благоприятные результаты наблюдали от применения молока тиреоидектомированной козы. Больной должен пить в течение 3—4 недель ежедневно все молоко, даваемое в день такой козой. Это составляет обычно около двух бутылок. Если нет возможности достать такое молоко, то дают сыворотку крови тиреоидектомированной козы (антитиреоидин Мебиуса, антитиреокрин фабрики эндокринных препаратов Наркомздрава в Москве) в каплях (по 10—20 капель 3 раза в день) или в порошках. В последнее время рекомендуют его принимать в больших дозах (по 0,5—1,0 3—4 раза в день). В единичных случаях он, несомненно, оказывал хорошее влияние.

Применение препаратов половых желез, в особенности у женщин с уменьшением менструаций (фолликулин по 200—500 единиц в 1 $см^3$ ежедневно подкожно, в течение 1—2 месяцев) приносит определенную пользу.

Некоторые авторы особенно рекомендуют применение эрготамина (гинерген)—производное спорыньи, но результаты наблюдений над действием этого препарата настолько противоречивы, что высказаться о нем определенно не представляется возможным.

В 1929 г. Гаррингтоном и Рандалем был получен дииодтирозин, изученный Абелином и др., которые рассматривают его как антагониста тироксина. Литературные данные это подтверждают. В тяжелых случаях по нашим наблюдениям дииодтирозин результатов не дает.

Очень хорошие результаты дает как будто бы препарат катехин, полученный Блюмом из сыворотки нормальной крови. Мы этого препарата не проверяли. Блюм считает, что в крови здорового человека и в эритроцитах имеются антитиреотоксические вещества, тормозящие деятельность щитовидной железы. Где эти вещества образуются, неизвестно. Некоторые авторы думают, что они образуются в печени и селезенке. Лизатотерапия оказалась неэффективной.

При наличии базедовой болезни у сифилитиков необходимо применять прежде всего специфическое лечение, а при наличии злокачественной опухоли щитовидной железы (рак), дающей также нередко картину базедовой болезни, необходимо спешно оперировать.

МИКСЕДЕМА И ГИПОТИРЕОЗЫ

Микседема взрослых

Микседема как новое, своеобразное заболевание была впервые довольно подробно описана В. Гуллем (1873). Он же указал и на особенности изменения кожи у этих больных и на изменение их психической деятельности.

Это заболевание хотя и напоминает «спорадический кретинизм», описанный Фагге (1870), но далеко не тождественно.

Орд (1878) описал два случая микседемы, причем на вскрытии были обнаружены атрофия щитовидной железы и изменение кожи и подкожной клетчатки слизисто-желатинозного характера, почему это заболевание и было названо им «микседемой»—«слизистым отеком». Название это удержалось и до сих пор.

При описании этой болезни мы будем говорить о так называемой микседеме взрослых.

Патогенез этой болезни до сих пор еще не вполне ясен. Нам известно только, что в основе этого заболевания лежит поражение щитовидной железы, ведущее к дегенерации и атрофии ее с последующим понижением (вплоть до полного прекращения) ее внутрисекреторной функции.

В качестве этиологических моментов отмечали душевные потрясения, испуг, травмы и т. п. Влияние инфекций (сифилис, рожа, ангины и пр.) и интоксикаций нам представляется более вероятным. И действительно, в литературе описывается большое число случаев, где в основе микседемы лежали гуммозные поражения щитовидной железы, острые воспаления, всевозможные инфекции, даже поражение лучистым грибком (актиномикоз). В значительном количестве случаев микседема развилась после базедовой болезни, как леченной, так и не леченной рентгеновскими лучами. В происхождении микседемы, как думают многие авторы, играют роль и скверные гигиенические условия жизни, особенно пребывание в сырых помещениях. В целом ряде случаев непосредственной причины уловить не удалось, и эти-то формы и обозначаются как «идиопатическая» или «спонтанная микседема». Женщины заболевают в 6—7 раз чаще мужчин. Ввиду крайне тесных взаимоотношений, существующих между щитовидной железой и яичниками, это обстоятельство является важным.

В основе микседемы, возникающей на склоне лет, можно, пожалуй, с известным правом предположить начинающуюся старческую атрофию этой железы, заходящую за пределы обычной равномерной атрофии всех органов и тканей человеческого организма в этом возрасте.

Ароном, Лёбом, Юнкманом и Шёллером был открыт так называемый тиреотропный гормон передней доли мозгового придатка (см. выше), который специфически активирует деятельность щитовидной железы и, видимо, наряду со всеми другими моментами (нервными, эндокринными и др.) обусловливает ее структурное и физиологическое постоянство. Учитывая это открытие, приходится допустить, что в основе микседемы, при которой, как уже указывалось, имеется атрофия щитовидной железы, лежит неполноценная продукция мозговым придатком тиреотропного гормона или даже полное прекращение продукции его пораженной передней долей мозгового придатка. Это предположение кажется мне вполне вероятным по двум причинам: 1) при некоторых формах заболевания мозгового придатка, например, при гипофизарном карликовом росте (причиной которого является атрофическое состояние мозгового придатка), некоторых опухолях мозгового придатка, ведущих к разрушению его, в клинической картине гипофизарного заболевания (см. ниже главу о заболеваниях мозгового придатка), наблюдаются микседематозные симптомы; 2) в литературе приводятся обстоятельные клинические наблюдения (например, работа Вахштейна из клиники Эппингера), из которых явствует, что под влиянием применения с лечебной целью тиреотропного гормона наступало значительное улучшение всех микседематозных явлений.

На основании ряда статистических данных, приводимых многими авторами, можно сказать, что наибольшее количество заболеваний падает на возраст 30—40 лет.

Встречается микседема во всех странах света, без какого-нибудь заметного преобладания где-либо.

Переходя к симптоматологии этого страдания, следует заметить, что самым важным и постоянным симптомом ее являются изменения со стороны кожи и подкожной клетчатки, которые обычно начинаются с лица. Отекают лоб, веки, нос, щеки. Глазная щель становится узкой. Губы и нос иногда цианотичны. На щеках иногда бывает румянец, как у накрашенных кукол, в отличие от бледного цвета остальных частей лица. Черты лица сглаживаются, мимика стушевывается.

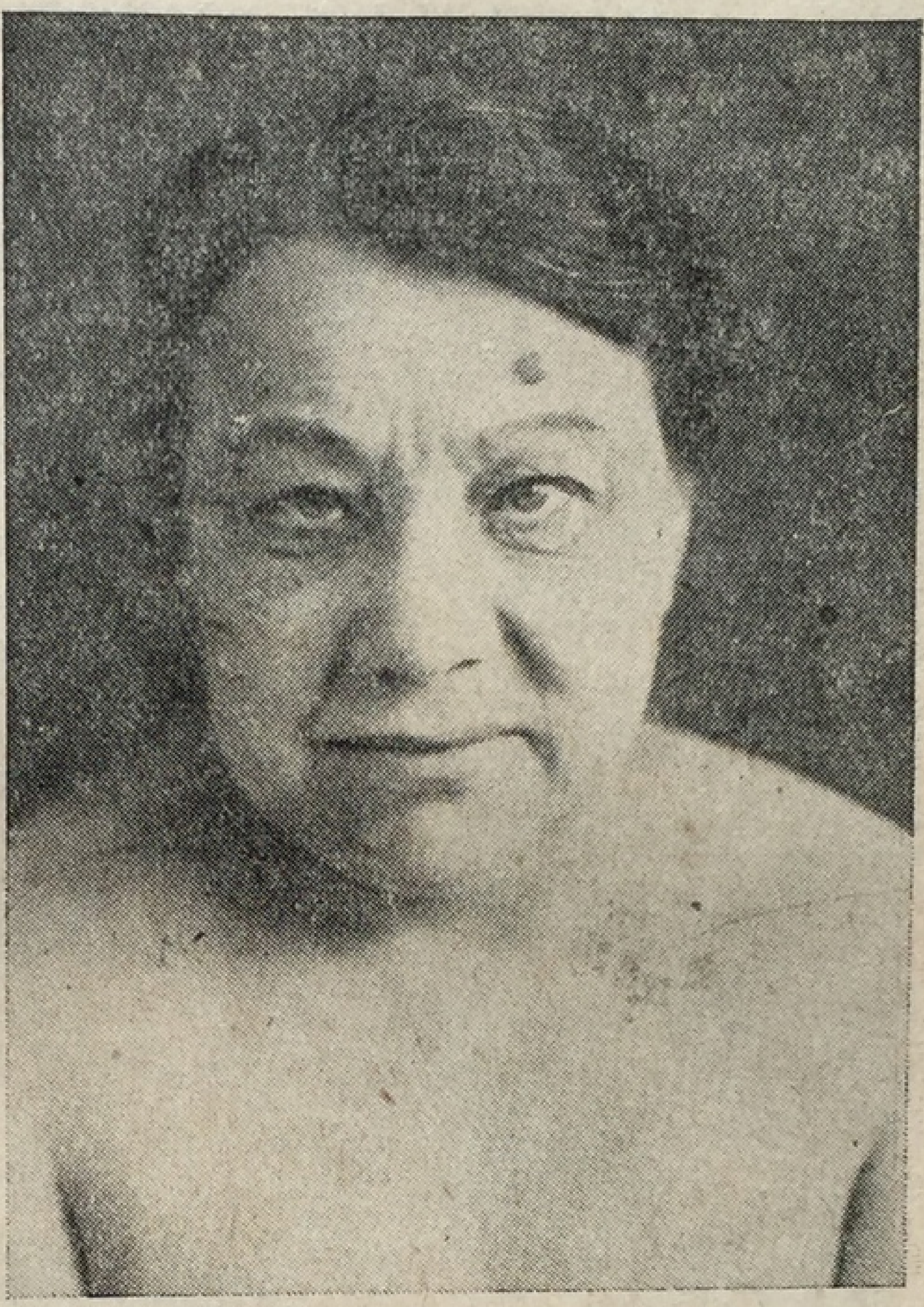


Рис. 163. Больная П-ая, 48 лет. Типичная форма микседемы. (Собств. наблюдение, 1926.)

Эта своеобразная отечность, при давлении на которую не остается ямки (отек плотновато-тестоватый), распространяется постепенно книзу на шею, отчего голова становится мало поворотливой. Надключичные ямки выполняются как бы плотной массой жира. В редких, запущенных случаях отек охватывает все тело. Кожа наощупь холодна. Больные постоянно жалуются на зябкость. От холода отек увеличивается, от тепла—уменьшается. Кожа больного, страдающего микседемой, отличается особенной сухостью и шелушится, так как вследствие атрофии потовых желез потоотделение прекращается.

Волосы как на голове, так и на остальных частях тела заметно выпадают. Особенно характерно выпадение наружных отделов бровей (signe du sourcil» французских авторов), на ресницах, усах, бороде. Волосы сухи, ломки, теряют свой блеск. Ногти становятся ломкими, утрачивают, как и волосы, свой блеск. Слизистые оболочки также утолщаются. Такое утолщение во рту ведет к потере вкусовых ощущений и сухости, утолщение слизистой в ушах—к тугоухости. Слизистая гортани также утолщается и голос от этого становится хриплым, зрение слабеет, вероятно вследствие отечности сетчатки. Зубы легко портятся и выпадают.

Психическая сфера также вовлекается в страдание. Наблюдается как правило общая душевная подавленность. Больные жалуются на быструю психическую (и физическую) утомляемость, становятся сонливыми, неповоротливыми. Они могут часами сидеть неподвижно и засыпают сидя. Всякая умственная работа им быстро надоедает, и они чувствуют огромную потребность в покое. Память слабеет. На чем-либо фиксировать свое внимание им трудно. Они вполне сознают свое болезненное состояние, жалуются на него и очень тщательно характеризуют свои ощущения. Такие больные страдают от упорных головных болей и невралгий, не поддающихся обычным нашим лечебным мероприятиям. Головокружения, шум в ушах, чувство ползания мурашек (парестезии), ощущение холода— все это можно услышать среди жалоб больного, страдающего микседемой. Отмечается резкое падение полового влечения, доходящее до полного отвращения к половому акту.

Одним из основных симптомов микседемы является общая двигательная слабость. Все движения замедленны, во всем чувствуется тугоподвижность. Походка у них переваливающаяся и неуверенная.

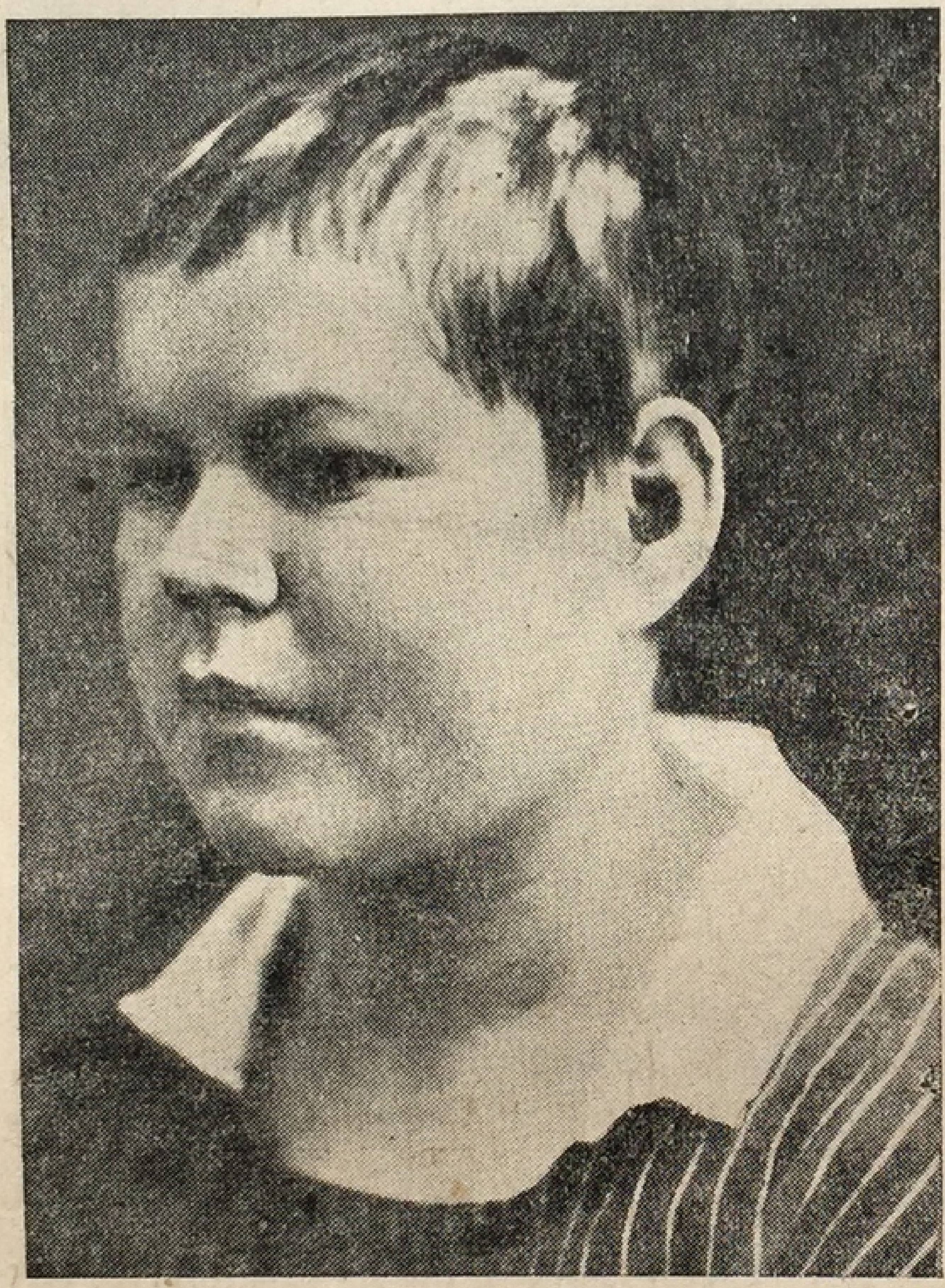


Рис. 164. Больная М-ва, 16 лет. Типичная микседема. (Собств. наблюдение, 1926.)

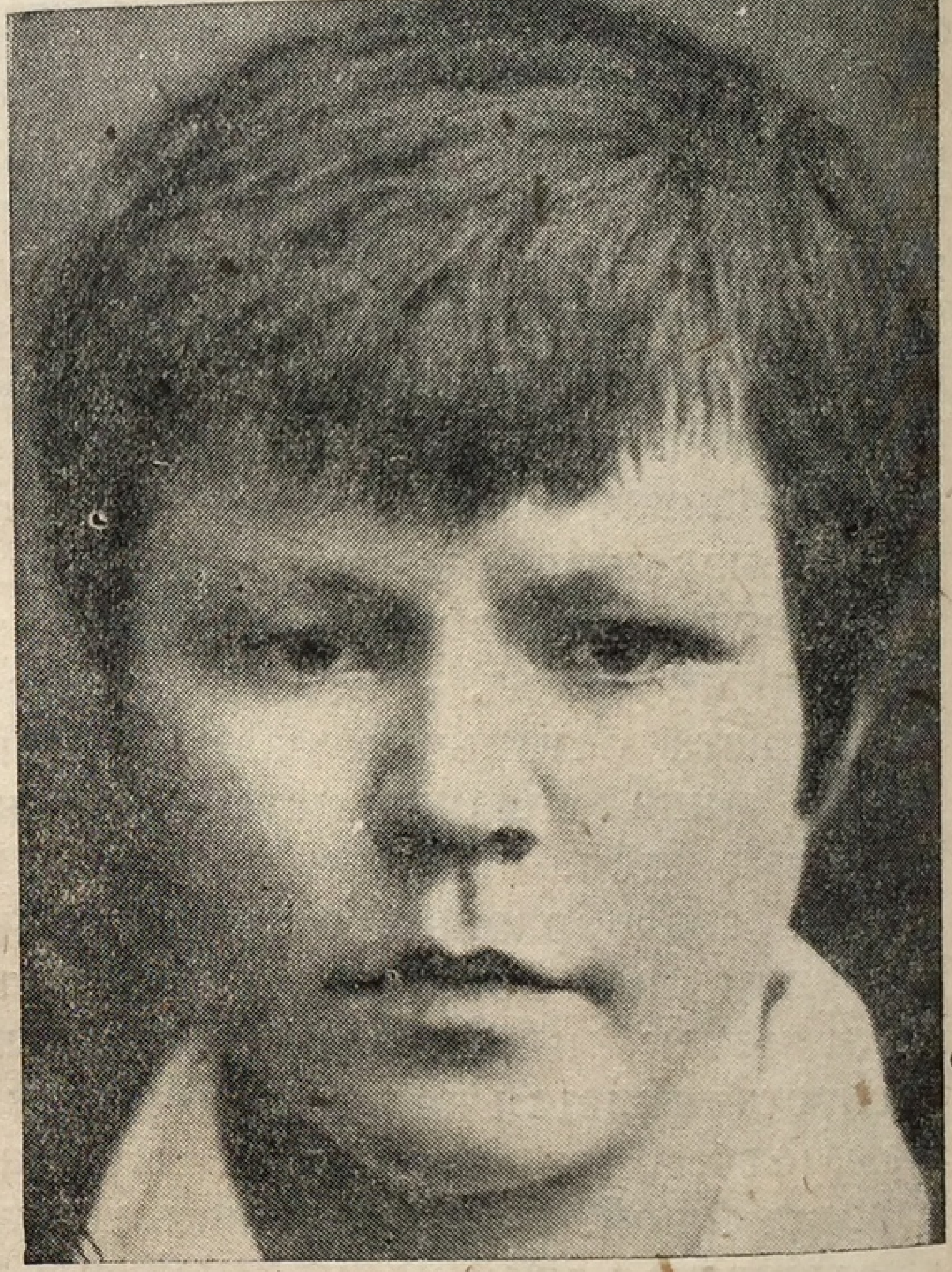


Рис. 165. Та же больная после лечения тиреоидином. (Собств. наблюдение, 1926.)

Щитовидная железа может не прощупываться или даже прощупывается плотной; это не меняет дела, так как суть здесь в дегенеративных или атрофических процессах, ведущих к понижению или полному прекращению ее секреторной функции.

Органы дыхания обычно не страдают. Органы кровообращения подвергаются определенным изменениям. Пульс мал, слабого наполнения, редок. Кровяное давление понижено. На аутопсии помимо некоторого расширения сердца находят значительное атероматозное поражение аорты и больших сосудов. Такой резко развитый атероматоз можно наблюдать и у коз, подвергнутых experimenti causa тиреоидектомии. На электрокардиограмме отмечают слабо выраженные зубцы P и T.

Органы пищеварения как правило участвуют в общей симптоматологии страдания. Язык сух, утолщен, широк. Аппетит исчезает, вкус к еде пропадает, больные нередко забывают принимать пищу. Появляются тошноты, упорные запоры (вследствие ослабления двигательной функции кишечника), сопровождающиеся вздутием живота. Эти запоры не поддаются обычным слабительным, но легко устраняются препаратами щитовидной железы. Половое влечение, как указывалось выше, значительно падает.

Беременность у страдающих микседемой женщин может наступить, но чаще наблюдаются выкидыши.

Температура тела обычно ниже нормы (35°). Наблюдалась температура даже 33°. Огромный интерес представляет течение при микседеме лихорадочных заболеваний. Оказывается, что вообще инфекционные болезни могут протекать у больных с микседемой при значительно пониженной температуре. Даже такая болезнь, как брюшной тиф (в случае Бухштаба), протекала при субфебрильной температуре, и только когда было начато лечение микседемы (во время брюшного тифа) тиреоидином, температура тела больного поднялась до обычных цифр брюшнотифозной температурной кривой. Прекращение же тиреоидинового лечения снова вызвало падение температуры до 37° с десятыми несмотря на то, что брюшной тиф продолжался. Мной был описан случай гриппа, осложнившегося катарральным воспалением легких у больной, страдавшей микседемой, причем это воспаление легких протекало при чрезвычайно низкой температуре.

Состав крови у микседематозных больных подвергался изучению многими авторами. В общем отмечается лишь небольшое малокровие с пониженным содержанием гемоглобина. Со стороны лейкоцитарной формулы отмечается относительный и абсолютный лимфоцитоз за счет уменьшения числа нейтрофилов. Однако аналогичная картина крови бывает и при базедовой болезни. Нередко описывалась наклонность к кровотечениям, меноррагиям и метроррагиям. Р. Бенар даже описал в одном случае у микседематозного больного гемофилию, значительно улучшившуюся под влиянием лечения тиреоидином.

Со стороны почек значительных изменений не отмечается. В моче нередко находят следы белка. Сахара как правило не бывает, но в редких случаях были описаны явления алиментарной глюкозурии.

Обмен веществ резко изменен. Магнус Леви нашел, что он на 58% ниже нормы. Белковый и жировой обмены понижены. Солевой обмен не вполне изучен. Граница усвояемости виноградного сахара как правило повышена. Течение болезни хроническое. Морван видел случай двадцатисемилетнего течения болезни. Шестнадцатилетнее течение не редкость. Правда, эти наблюдения относятся к тому периоду, когда мы не были знакомы со специфическим лечением микседемы препаратами щитовидной железы.

Такова в общих чертах клиническая картина ярко выраженной микседемы. Такие случаи теперь встречаются редко благодаря своевременно предпринимаемому тиреоидиновому лечению. Гораздо чаще нам приходится сталкиваться с нерезко выраженными формами (гипотиреозы), formes frustes, как их назвал Шарко, а по теперешней терминологии — «hypothyreoidie bénigne chronique». Здесь все симптомы болезни лишь намечаются.

Лицо не столько отечно, сколько одутловато. Волосы выпадают лишь в наружных отделах бровей. Время от времени появляются головные боли типа мигрени. Отмечается небольшая психическая вялость и моторная слабость. Половой инстинкт притупляется. Аппетит пропадает. Появляются запоры. Короче говоря, жалобы таких больных очень неопределенны. Их не столько приходится выслушивать от больных, сколько собирать, наводя больного на них расспросами. Все эти мелкие симптомы, суммируясь, все же дают основание опытному врачу диагносцировать заболевание микседемой.

При сопоставлении симптомов выраженной микседемы с выраженной формой базедовой болезни бросается в глаза их диаметральная противоположность.

При микседеме	При базедовой болезни
1. Отсутствие или атрофия щитовидной железы.	1. Припухание щитовидной железы, большей частью разлитого характера, усиленное образование в ней сосудов.
2. Медленный, малый, правильный пульс.	2. Частый, нередко напряженный, неправильный, прыгающий пульс.
3. Кожа холодна наощупь, отсутствие приливов крови.	3. Кожа теплая, чувство приливов, возбудимость сосудистой системы.
4. Безучастный, безжизненный, спокойный взгляд.	4. Блуждающий, полный тоски, а при фиксации гневный взгляд.
5. Узкие глазные щели.	5. Широкие глазные щели, пучеглазие.
6. Плохой аппетит, запоры.	6. Усиленный аппетит (часто), учащенный стул, иногда сильные поносы.
7. Замедление обмена веществ.	7. Повышение обмена веществ.
8. Толстая, непрозрачная, в складках, сухая или покрытая чешуйками кожа.	8. Тонкая, просвечивающая, влажная кожа с расширенными сосудами.
9. Короткие, толстые на концах, часто расширенные пальцы рук.	9. Длинные тонкие пальцы с заостренной концевой фалангой (рука мадонны).
10. Сонливость.	10. Бессонница, тревожный сон.
11. Недостаток мыслей, безучастность.	11. Быстрая смена мыслей, психическое возбуждение, вплоть до галлюцинаций.
12. Неловкость в движениях (моторная вялость).	12. Беспокойство и торопливость в движениях (моторная возбудимость).
13. Напряженность в конечностях.	13. Дрожание конечностей.
14. Задержка роста костей, короткие и толстые кости, частое изменение формы.	14. Тонкие кости, стройный скелет.
15. Постоянное чувство холода.	15. Постоянное чувство жара.
16. Замедленное тяжелое дыхание.	16. Поверхностное частое дыхание.
17. Нарастание веса тела.	17. Падение веса тела.
18. Старческий вид даже у юных больных.	18. Моложавый вид даже у взрослых больных (вначале).

Разумеется, это только схематическое сопоставление признаков указанных болезней, когда они резко выражены, и далеко не всегда противоположность симптомов проявляется так отчетливо.

Перейдем теперь к диагностике микседемы и гипотиреозов.

Правильность *диагностики* обычно подтверждается благоприятными результатами лечения препаратами щитовидной железы. Практическому врачу очень часто приходится иметь дело с так называемыми «нервными женщинами». Они обычно жалуются на наклонность к головным болям (мигреням), тошноту, упорные запоры, отсутствие аппетита, усталость, боли в суставах, в пояснице, шум в ушах, неспособность к труду, утомляемость, апатию, наклонность к маточным кровотечениям. Такие случаи Зерт рекомендует рассматривать как результат недостаточной функции щитовидной железы.

Впрочем, постановка диагноза нередко встречает большие затруднения, так как во многих случаях такими жалобами могут проявляться развивающиеся душевные болезни, поэтому надо быть очень осторожным. Правда, здесь выручает проба с лечением тиреоидином. Через 1—2 недели в случаях гипотиреоза все явления быстро улучшаются.

Упомянутые жалобы, характеризующие картину гипотиреоза, приобретают особенно большое значение в постклимактерическом периоде у женщин. После непродолжительного периода приливов, чувства жара, потливости, сердцебиений, беспричинной нервности и пр., т. е. именно после того периода, которым как раз и характеризуется климакс (в основе его лежит некоторая избыточная секреция щитовидной железы как результат устранения тормозящего влияния со стороны яичников, которые в этом периоде у женщин подвергаются атрофическим изменениям), наступает смена этих явлений другими, вполне характерными для пониженной функции щитовидной железы: апатия, моторная и психическая вялость, отсутствие потливости, чувство зябкости, выпадение волос на голове, бровях,—словом, устанавливается известная уже нам картина гипотиреоза.

Практически знакомство с такими формами постклимактерического гипотиреоза чрезвычайно важно. Не менее важно помнить, что и базедова болезнь, ближайшей причиной которой является избыточная секреция болезненно измененной щитовидной железы, может сама по себе закончиться переходом в микседему как результат функционального истощения железы. Это наблюдается главным образом после тех форм базедовой болезни, которые возникли как результат острых воспалительных тиреоидитов.

Микседема может также появиться в результате неумеренного применения рентгеновских лучей при терапии базедовой болезни. В литературе за последнее время очень часто стали встречаться описания таких случаев. Здесь причиной иногда является не столько неумеренная рентгенизация базедовического зоба, сколько его особенная чувствительность к рентгеновским лучам, что почти невозможно предвидеть.

Диференцировать при постановке диагноза надо прежде всего с почечным отеком. При почечном отеке—отек мягкий, оставляет глубокую ямку при давлении пальцем, отек же при микседеме—плотный. Белка в моче при почечном отеке обычно много, при микседематозном—следы, да и то не всегда. Форменных элементов (цилиндры, клетки почечного эпителия) при микседеме не бывает. Разумеется, и микседематозный больной может заболеть нефритом; тогда картина резко меняется, и лишь тщательно собранный анамнез может навести на правильный путь. Следует обратить внимание на психическую и моторную вялость микседематозных больных в отличие от почечных. Смешать микседему с ожирением и болезнью Деркума (adipositas dolorosa) при внимательном обследовании больного невозможно. Иногда при акромегалии встречается некоторая одутловатость лица; моторная функция обычно не изменяется (в конечной стадии акромегалии могут обнаружиться признаки моторной и психической вялости иного происхождения) и имеется увеличение конечностей, что сразу решает вопрос.

Эвальд полагал, что микседема начинается постепенно с припухания кожи лица, затем рук, ног и т. д. Шольц указывал также, что микседема—медленно развивающаяся болезнь; ни сам больной, ни окружающие его не могут заметить начала болезни. Другие авторы это подтверждают. Нобекур считает, что у новорожденных характерные признаки микседемы наблюдаются только в исключительных случаях. Иногда вес ребенка выше нормы, отмечается несколько одутловатое лицо и припухший язык. В огромном большинстве случаев первые месяцы жизни протекают без особых явлений.

Внимательный анализ жалоб больного показывает, что задолго до появления отеков больные отмечают умственную вялость, неохоту к труду, сухость кожи, сонливость, головные боли, запоры, зябкость и др. Все это относится за счет чего угодно, но только не за счет щитовидной железы, ее пониженной функции. Нам не раз приходилось подмечать начало гипотиреозов, когда одновременно с этими жалобами отмечалось падение температуры и снижение основного обмена, и терапевтическое применение в этих случаях препаратов щитовидной железы полностью подтверждало правильный диагноз.

Какой симптом является самым ранним, не выяснено. На основании своих клинических наблюдений я считаю ранним признаком психическую вялость. Уплотнение клетчатки на ногах, на которое многие авторы обращали внимание, является поздним симптомом.

Во всех случаях, где имеется подозрение на микседему, необходимо ex juvantibus попробовать осторожное лечение препаратами щитовидной железы.

Что касается патологоанатомических изменений, находимых при микседеме на аутопсии, то помимо чрезвычайно характерных изменений кожи (утолщение верхних слоев, разрастание соединительнотканных элементов и пропитывание муциноподобным веществом подкожной клетчатки, приобретающей студенистый характер, атрофия потовых и сальных желез) самые интересные происходят в щитовидной железе: кое-где имеются остатки фолликулов, эпителий которых значительно уплощен, а местами его даже и совсем нет; конфигурация фолликулов неправильная, диаметр их уменьшен, коллоида в них почти нет; соединительнотканные перекладины резко разрастаются, сосуды запустевают, стенки их утолщены.

Кроме таких чисто атрофических изменений, отмечаются и другие: опухоли, воспаления, нагноения, инфекционные гранулемы, деструктирующие ткань железы и ведущие неизменно к понижению или прекращению секреторной функции органа.

Со стороны других органов и систем заслуживает внимания нередко встречающийся резкий артериосклероз аорты и крупных сосудов, расширение и перерождение сердца, невриты крупных нервных стволов и крайне интересные, но непостоянные изменения в остальном внутрисекреторном аппарате. Изменения эти сводятся к увеличению гипофиза (главным образом его передней доли), атрофическим изменениям в половых железах и надпочечниках (см. гл. «Патологическая анатомия желез с внутренней секрецией»).

Послеоперационная микседема

Cachexia strumipriva или, точнее, cachexia thyreopriva или myxcedème postoperatoire, впервые описанная Кохером и Реверденом в 1882—1883 гг., есть в сущности та же микседема взрослых, которая возникает у больного после полного удаления болезненно измененной каким-либо процессом щитовидной железы. Такая полная экстирпация производилась, главным образом, при так называемом зобе.

В происхождении этой формы микседемы точно определяется этиологический момент—удаление щитовидной железы. И все те симптомы болезни, с которыми мы познакомились при изучении ярко выраженных форм микседемы взрослых, имеют место и здесь. Во избежание излишних повторений мы на них останавливаться не будем и укажем лишь на некоторые особенности. Если больной был оперирован в периоде незакончившегося роста, то к обычным признакам болезни присоединяется и заметная задержка роста в длину и недоразвитие полового аппарата. Вообще чем раньше произведена операция полного удаления щитовидной железы, тем резче выражаются все симптомы болезни.

Следует, однако, отметить, что не во всех случаях удаления зобноперерожденной щитовидной железы появляется микседема. Так, по статистике Лондонской комиссии по изучению микседемы операция удаления зоба осложнялась микседемой в 27%, по Кохеру—в 70%, по Гарре—в 46% и по Баумгертнеру—в 45%. Объяснить такую разницу в выводах можно трояко: либо продолжительность послеоперационного наблюдения была недостаточна, либо не вся щитовидная железа была удалена, либо, наконец, оставались нетронутыми добавочные щитовидные железки, которые и приняли на себя функцию удаленной щитовидной железы.

У некоторых животных, например у собак, нелегко вызвать экспериментально полную картину микседемы, так как у них хорошо развиты эти добавочные щитовидные железки, сидящие обычно в жировой клетчатке у корня аорты. У человека эти щитовидные железки также встречаются, иногда они значительно разрастаются и вполне замещают собой недостаточную функцию основной массы щитовидной железы, если последняя почему-либо утрачивает свои физиологические особенности.

При пороках развития щитовидной железы иногда она не обнаруживается на обычном месте. Получается впечатление врожденной аплазии железы (thyreoaplasia), но в таких случаях нередко в корне языка встречаются опухоли, состоящие из разросшихся элементов ductus lingualis и его придатков, часто содержащих в себе и элементы ткани щитовидной железы.

Строго говоря, здесь будет уже не полная thyreoaplasia, а скорее thyreodystopia (смещение щитовидной железы).

Патологическое и клиническое значение таких дистопированных конгломератов чрезвычайно велико. Зельдович, например, удалил у 14-летней нормально развитой девочки опухоль корня языка, а 7 месяцев спустя развилась типичная микседема.

Шамиссо удалил с тем же эффектом такую же опухоль у тридцатисемилетнего пациента и убедился при трахеотомии, что щитовидная железа на шее совершенно отсутствовала. Оба эти случая, как справедливо замечает Томас, заставляют признать, что опухоли корня языка нередко содержат в себе функционально действующие тканевые элементы щитовидной железы, которые вполне замещают отсутствующую на шее щитовидную железу. Поэтому с удалением этих опухолей надо быть очень осторожным.

Течение послеоперационной микседемы никаких особых отличий от течения обычной микседемы не представляет.

Диагноз послеоперационной микседемы не представляет никаких трудностей. Здесь решает дело анамнез.

Прогноз был неблагоприятен, пока не стали применять заместительную терапию препаратами щитовидной железы.

Врожденная и детская микседема

Микседема раннего детского возраста была впервые описана в 1870 г. Фагге. Он указал, что болезнь эта напоминает кретинизм, почему и назвал ее «спорадическим кретинизмом». Отличается она от кретинизма полным отсутствием зоба и вообще отсутствием щитовидной железы, а потому никаких оснований называть микседему раннего детского возраста спорадическим кретинизмом, конечно, нет. Под спорадическим кретинизмом следует понимать наличие у больных зобного перерождения щитовидной железы в сочетании с проявлениями пониженной функциональной деятельности ее и признаками кретинизма, встречающегося спорадически в различных местностях, где нет эндемического распространения этого заболевания.

До Фагге случаи детской микседемы были описаны Курлингом, и им же на секции было доказано отсутствие щитовидной железы при этом страдании.

Врожденная микседема и детская микседема по своему клиническому течению должны быть отождествлены, но патогенез их различен.

При врожденной микседеме имеется тиреоаплазия, т. е. порок развития — отсутствие от рождения щитовидной железы. Под детской микседемой подразумевают микседему, развившуюся у ребенка, хотя бы и в очень раннем возрасте, под влиянием каких-либо дегенеративных, атрофических изменений в имеющейся щитовидной железе, возникших от самых разнообразных причин: инфекции (скарлатина, корь, дифтерия, врожденный сифилис и др.), травмы и т. п.

Практически врожденную и детскую микседему удобнее изучать вместе.

И та и другая форма протекает совершенно одинаково. И та и другая чаще встречается у девочек, чем у мальчиков. Никаких географических и этнографических особенностей в распространении обеих форм не отмечается.

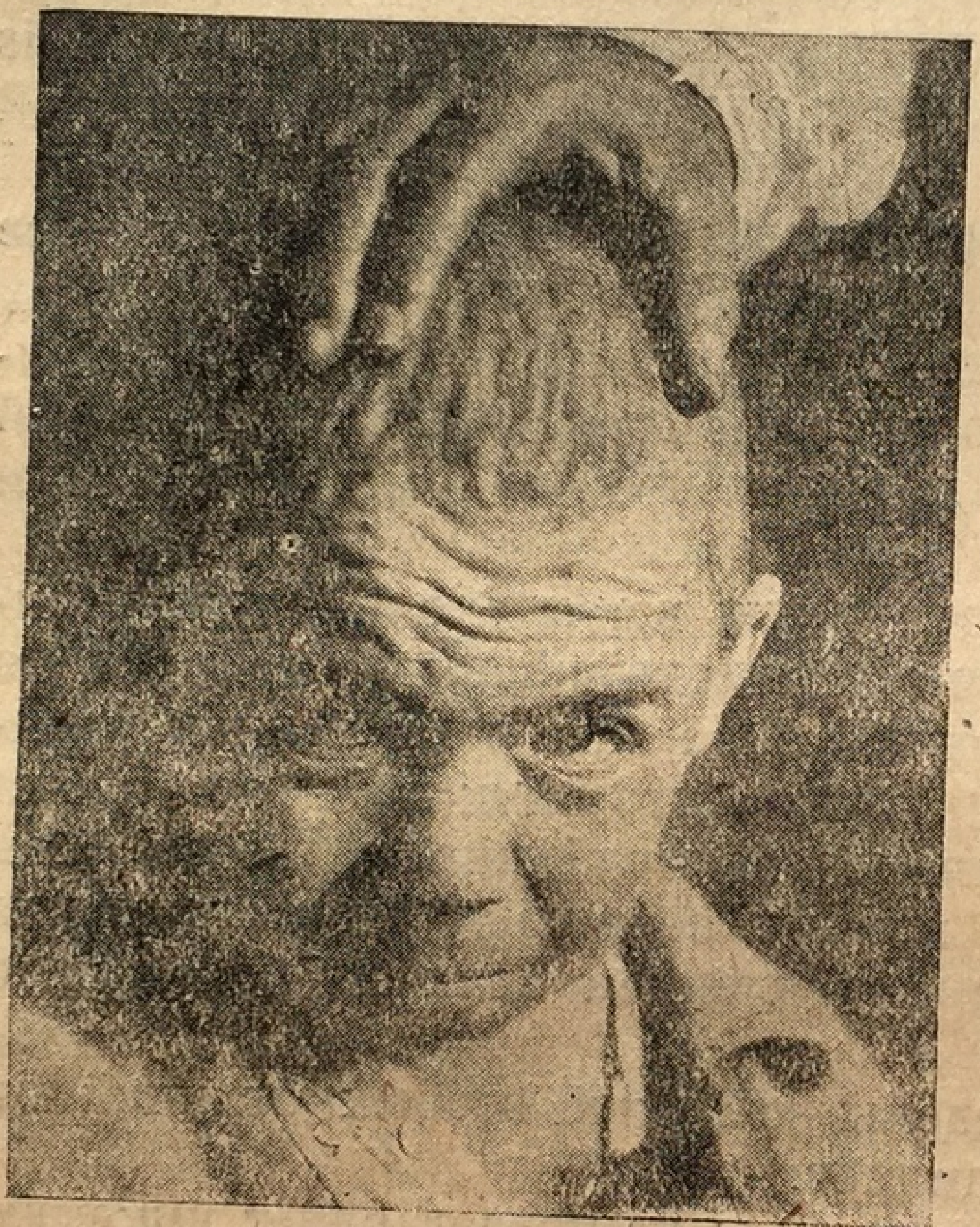


Рис. 166. Случай спорадического кретинизма. (Собств. наблюдение, 1934 г.).

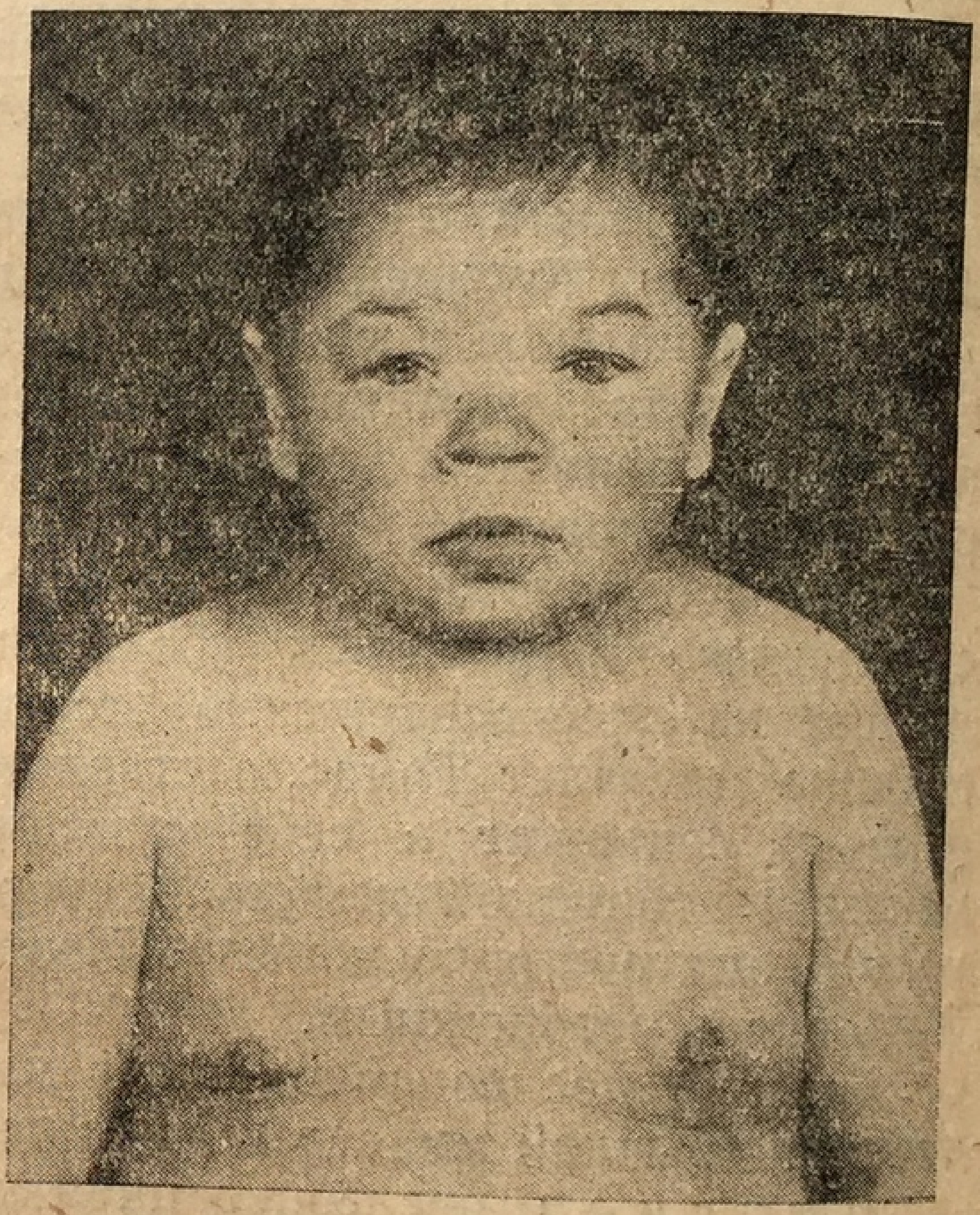


Рис. 167. Больная В-ая, 29 лет. Случай врожденной микседемы у 29-летней девушки (резкая задержка роста, отсутствие вторичных половых признаков, menses и пр.). (Собств. наблюдение, 1935 г.).

Симптоматология детской микседемы значительно отличается от микседемы взрослых, и разница эта главным образом обусловлена сильной задержкой роста. В остальном различий сравнительно немного.

Пастозность кожи выражена очень резко. Кожа тестовато-студенистая при давлении, наощупь холодная, сухая, шелушится, бледная. Потливость отсутствует. Черты лица очень типичны. Лоб, веки отечны и нависают. Глазная щель невелика, нос с запавшей переносицей, кончик приподнят кверху. Язык широк, высовывается из открытого рта.

Волосы на голове сухие, ломкие, растут неравномерно, клочьями, часто сильно выпадают и образуют плешивость. Ногти очень тонкие и ломкие, просвечивают, как пергамент, испещрены продольными полосками. Слизистые оболочки утолщены. Миндалины в глотке увеличены.

Голова нередко имеет размеры взрослого. Вследствие отвислости подбородка и довольно сильного вздутия надключичных ямок шея становится короткой, и голова производит впечатление насаженной прямо на туловище, крайне неповоротлива. Грудная клетка имеет широкую нижнюю апертуру. Живот вздут, отвислый, пупок выдается вперед. Нередко имеется расширение пупочного кольца с грыжевым выпячиванием.

Расстройство роста—задержка его—очень значительно. Если больные дети доживают до 15—20 лет, они имеют вид карликов. Трубчатые кости короткие, широкие. Отмечается замедление в окостенении эпифизарных линий и образовании костных ядер. Ходить такие дети начинают очень поздно. Прорезывание зубов значительно запаздывает. Отмечена значительная подвижность суставов. Сидя такой ребенок напоминает детскую игрушку «Ванька-встанька». Лобный родничок очень поздно закрывается. Нередко даже у 10-летнего ребенка этот родничок может еще не окостенеть.

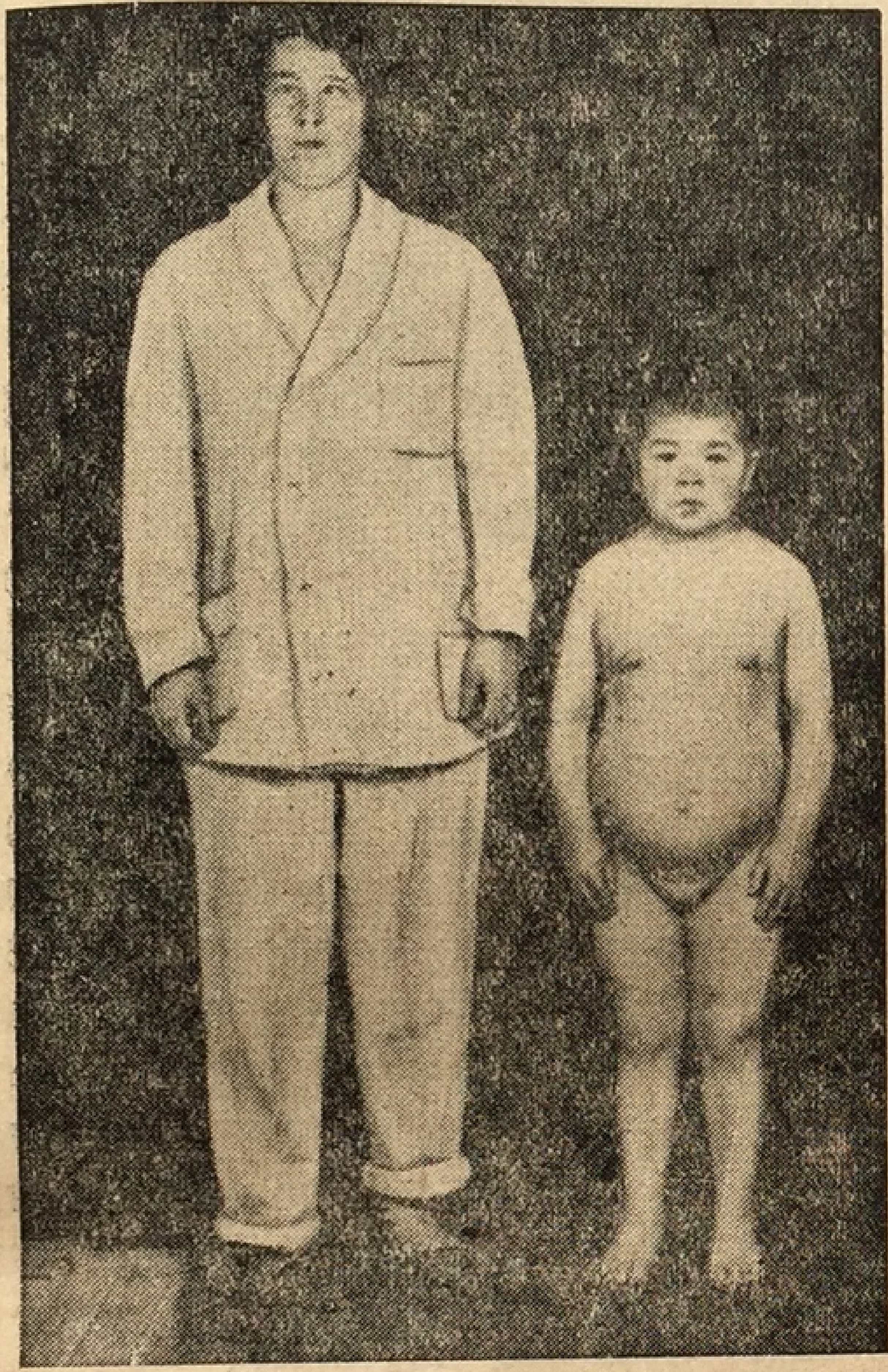


Рис. 168. Тот же случай (справа), что и на рис. 167. Слева—нормальная женщина того же возраста.

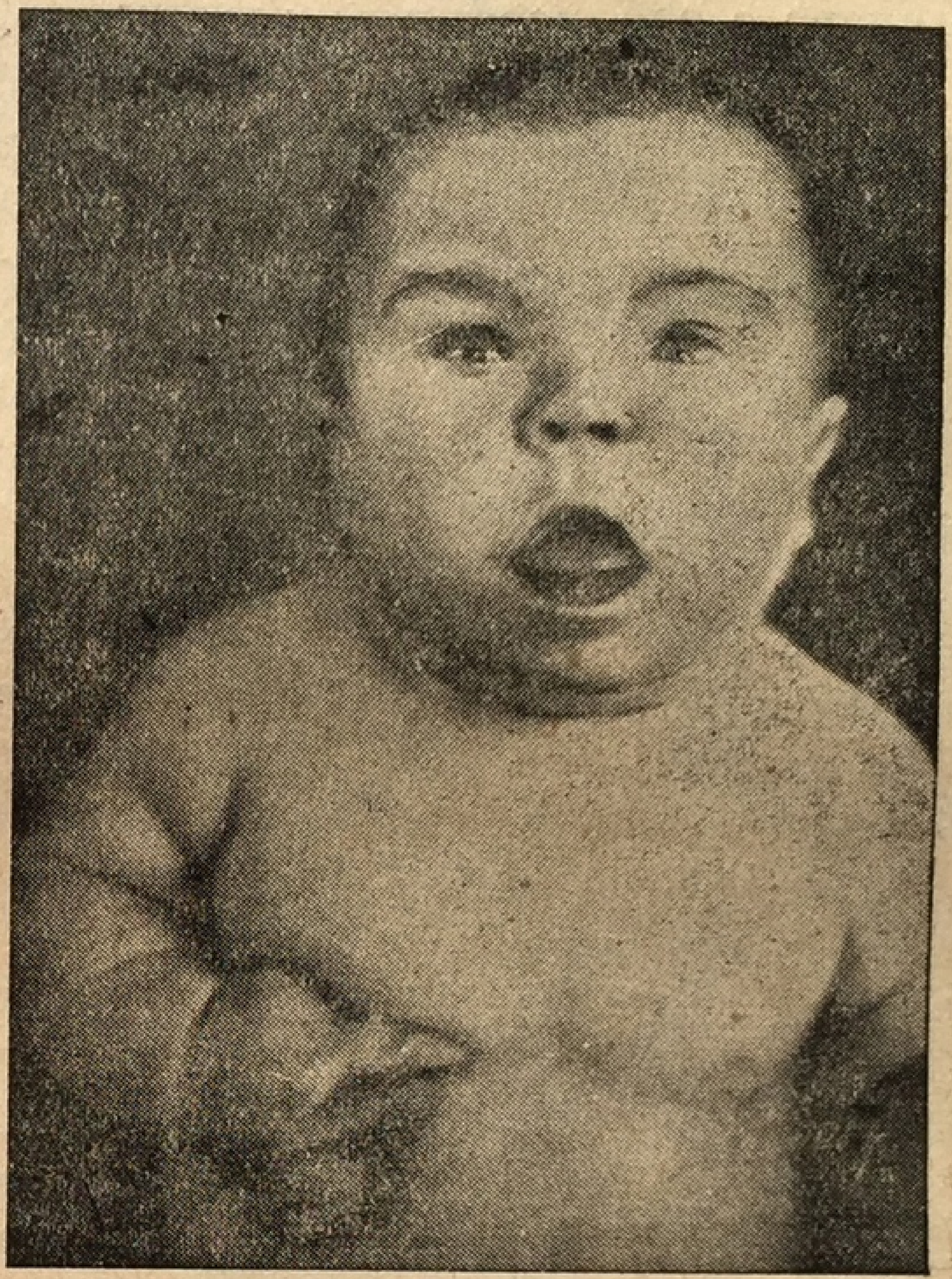


Рис. 169. Больная М-ва, $2^1/_2$ лет, врожденная микседема. (Собственное наблюдение, 1934 г.).

Изменения психики не во всех случаях одинаковы. Можно проследить переходы от замедленного умственного развития к идиотизму. Нередко отмечается глухонемота. Речь вообще слабо развита, подчас нечленораздельна. Как правило все больные крайне неопрятны, мочатся и нередко испражняются под себя. Обычно они страдают упорными запорами. Нарушения обмена ничем не отличаются от нарушений при микседеме взрослых.

Если такие дети достигают юношеского возраста, они сохраняют много типичных признаков. Их вид не соответствует возрасту: рост мал, волос, характеризующих вторичные половые признаки, почти нет. Половые органы недоразвиты. Психическое развитие резко отстает.

Диагностика врожденной микседемы не всегда возможна, особенно во время кормления грудью. Некоторые авторы объясняют это состояние тем (Зигерт), что с молоком матери ребенок, лишенный щитовидной железы, все же получает достаточное количество тиреоидного гормона.

Симптомы врожденной микседемы до года выражены обычно слабо. Лишь в начале второго года жизни картина выявляется более или менее определенно. Обычно матери таких детей первые обращают внимание врачей на замеченные ими дефекты в физическом и психическом развитии их ребенка.

Чем старше ребенок, тем картина болезни ярче и тем легче, разумеется, диагноз.

Но и здесь приходится диференцировать от целого ряда заболеваний. Прежде всего надо иметь в виду так называемый гипофизарный карликовый рост (nanosomia hypophysaria), о котором будет сказано в главе о заболеваниях гипофиза. Здесь упомянем только о том, что при гипофизарном карликовом росте имеется сильная задержка роста, но пропорциональность отдельных частей не нарушена и процесс окостенения идет нормально. Умственное развитие относительно нормально. Половой аппарат у гипофизарных карликов также неразвит, половые органы атрофичны, половое чувство и вторичные половые признаки отсутствуют, грудные железы неразвиты. Щитовидная железа имеется. Отмечается желтизна, сухость, иногда легкая отечность кожи лица и туловища. Обращает на себя внимание старческое выражение лица. Со стороны турецкого седла нередко удается отметить значительные изменения: полость самого седла значительно уменьшена против нормы, иногда стенки его деструктивно изменены в результате патологических процессов, имеющих место в самом гипофизе и захватывающих стенки седла. Однако нередки случаи, где путем рентгенографии в структуре турецкого седла ничего отметить не удается. В таких случаях приходится допустить врожденную или приобретенную гипоплазию гипофиза. Иногда в клинической картине гипофизарного карлика можно подметить гипотиреозные черты, что объясняется уменьшением или отсутствием продукции тиреотропного гормона мозговым придатком.

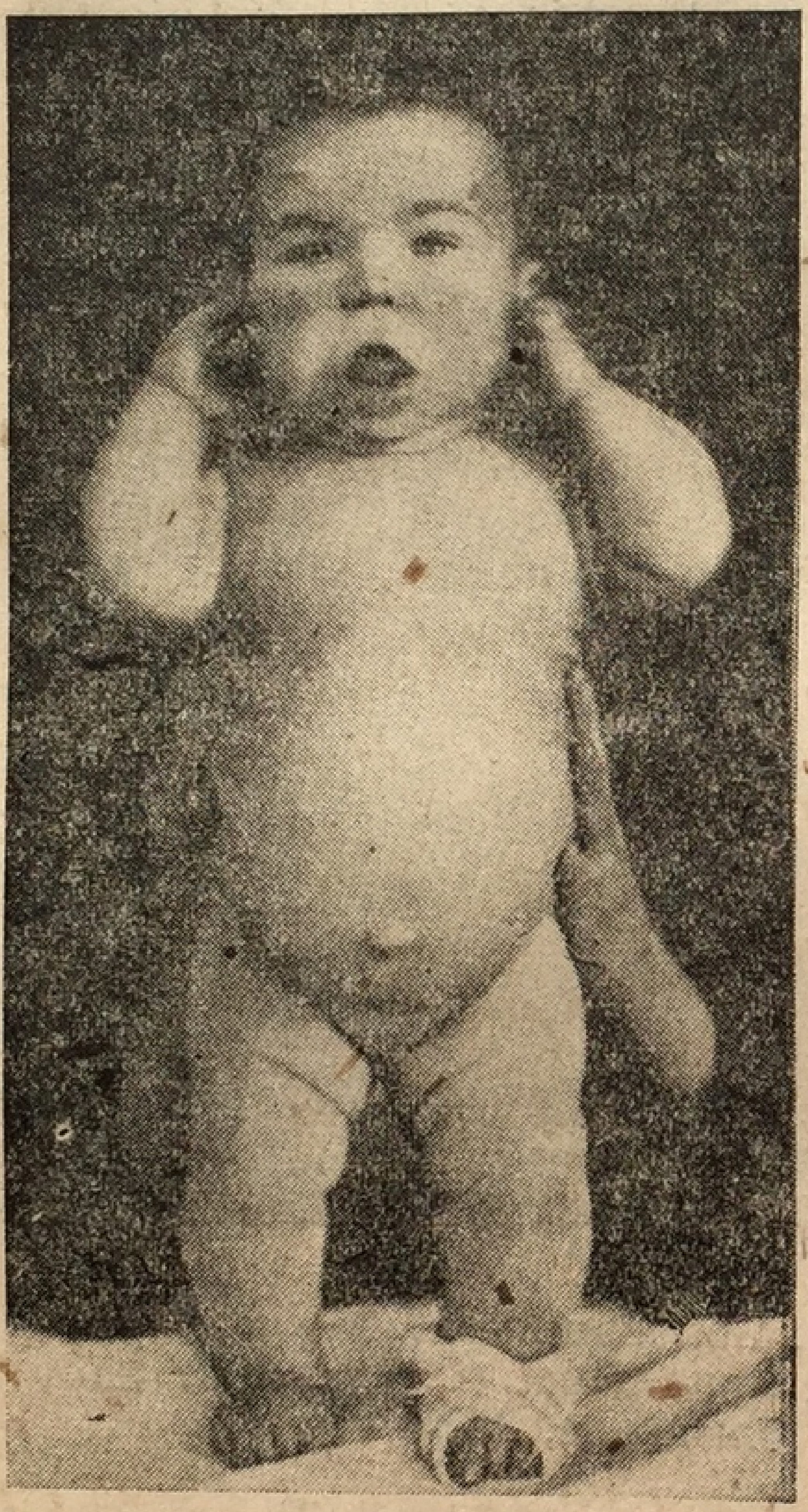


Рис. 170. Та же больная что и на рис. 169, во весь рост.

При рахитическом карликовом росте налицо рахитические изменения, нормальное психическое развитие и никаких патологических изменений со стороны кожных покровов. Половая сфера уклонений от нормы не дает.

При монголизме, впервые описанном Ленгдон-Доуном и тщательно изученном Кассовитцем имеется помимо некоторых сходных черт и много различий. Прежде всего очень типично у таких больных расположение глаз. У них настоящие «раскосые» глаза, свойственные монгольской расе (откуда и название «монголизм»), благодаря чему все эти больные очень похожи друг на друга. Глазные щели узки, и глаза поставлены так, что наружные углы глаз приподняты. Нос вдавленный, рот маленький, язык высовывается, утолщенный. Прорезывание зубов замедлено, роднички закрываются поздно, ходить такие больные дети начинают поздно. Психика у них резко отсталая. Выражение лица бессмысленно-радостное.

Важным отличительным признаком является отсутствие у больных, страдающих монголизмом, тестовато-студенистой отечности кожи. Щитовидная железа у них обычно имеется.

Очень существенно то обстоятельство, что на больных с монголизмом препараты щитовидной железы обычно значительного влияния не оказывают в то время, как на микседему терапевтическое влияние препаратов щитовидной железы огромно.

Наконец, при диференциальной диагностике врожденной и детской микседемы надо иметь в виду своеобразное заболевание—хондродистрофию

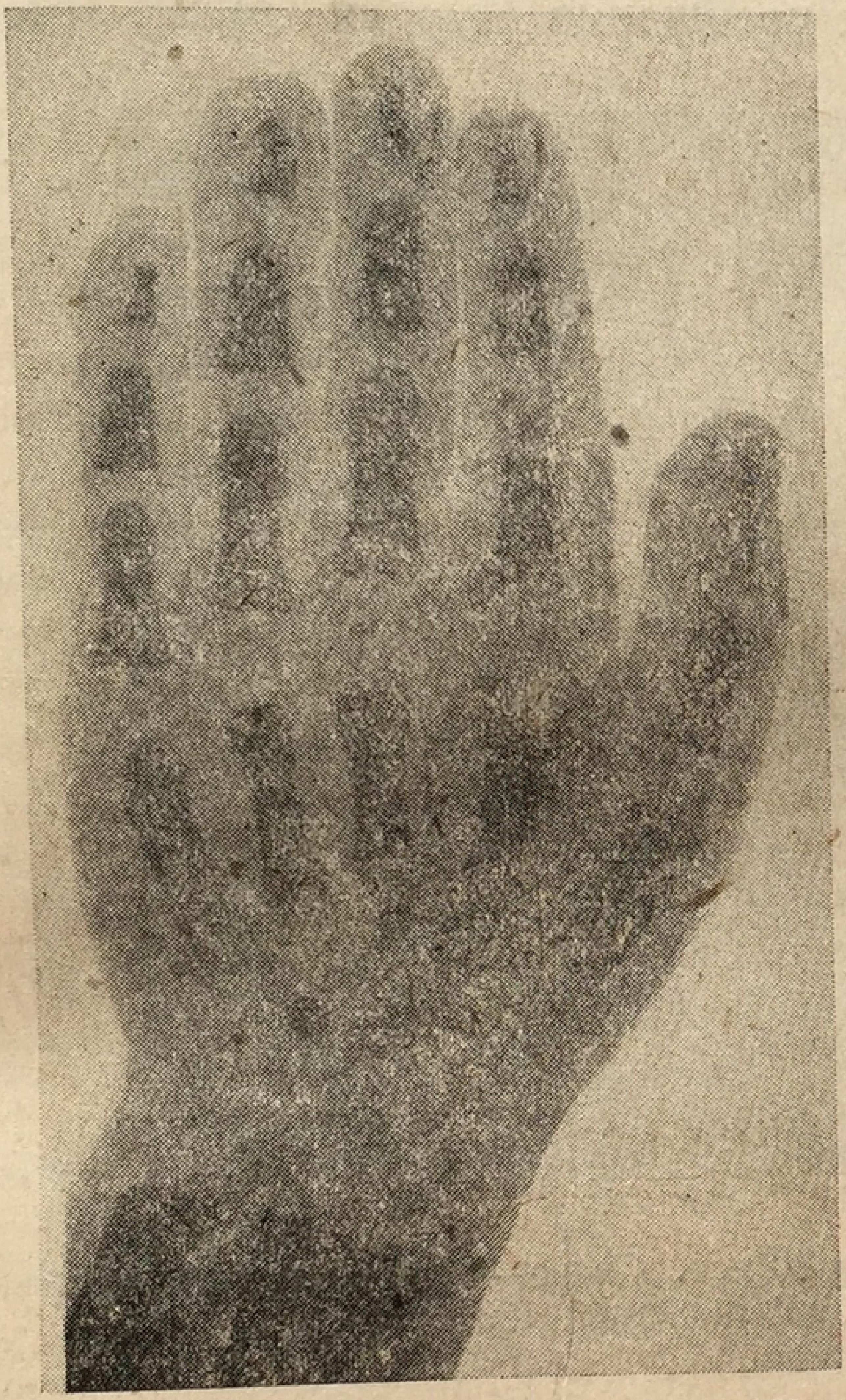


Рис. 171. Случай микседемы у восьмилетнего ребенка. Окостенение задержано, соответствует двухлетнему возрасту (кисть). (Собственное наблюдение, 1934 г.).

Рис. 172. Тот же случай—коленный сустав.

(болезнь Парро-Мари), при которой также наблюдается задержка роста. При болезни Парро-Мари ни один из органотерапевтических препаратов, даваемых ex juvantibus, никакого действия не оказывает в противоположность тому, что мы видели при микседеме. Патологические изменения при врожденной и детской микседеме почти точно совпадают с теми же изменениями, с которыми мы уже познакомились при изучении микседемы взрослых. Разница только в том, что при врожденной и детской микседеме имеются помимо других явлений, свойственных микседеме взрослых, изменения со стороны скелета. Изменения эти прежде всего сказываются в резком замедлении окостенения хрящей и образования костных ядер.

Состояние щитовидной железы при детской микседеме такое же, как и при микседеме взрослых. При врожденной же микседеме, как это доказал Пинель, не находят даже остатков щитовидной железы.

Из других патологоанатомических изменений при детской микседеме обращает на себя внимание часто находимая атрофия вилочковой железы и нередко атрофические изменения в мозговом придатке.

Переходя к вопросу о терапии микседемы, нужно сказать, что при этом заболевании препараты щитовидной железы оказываются весьма эффективными.

Препарат щитовидной железы для лечения микседемы впервые применил Муррей. Его навело на мысль произвести этот опыт сообщение Бетенкура и Серано, которые сделали попытку лечить микседему пересадкой щитовидной железы. Муррей приготовил экстракт из щитовидной железы и лечил микседему подкожными инъекциями этой вытяжки. Результат оказался блестящим. После сообщения Муррея другие авторы (Говитс, Мэкензи и Фокс) стали применять для лечения микседемы самое вещество щитовидной железы внутрь в сыром виде, а в дальнейшем высушенную железу.

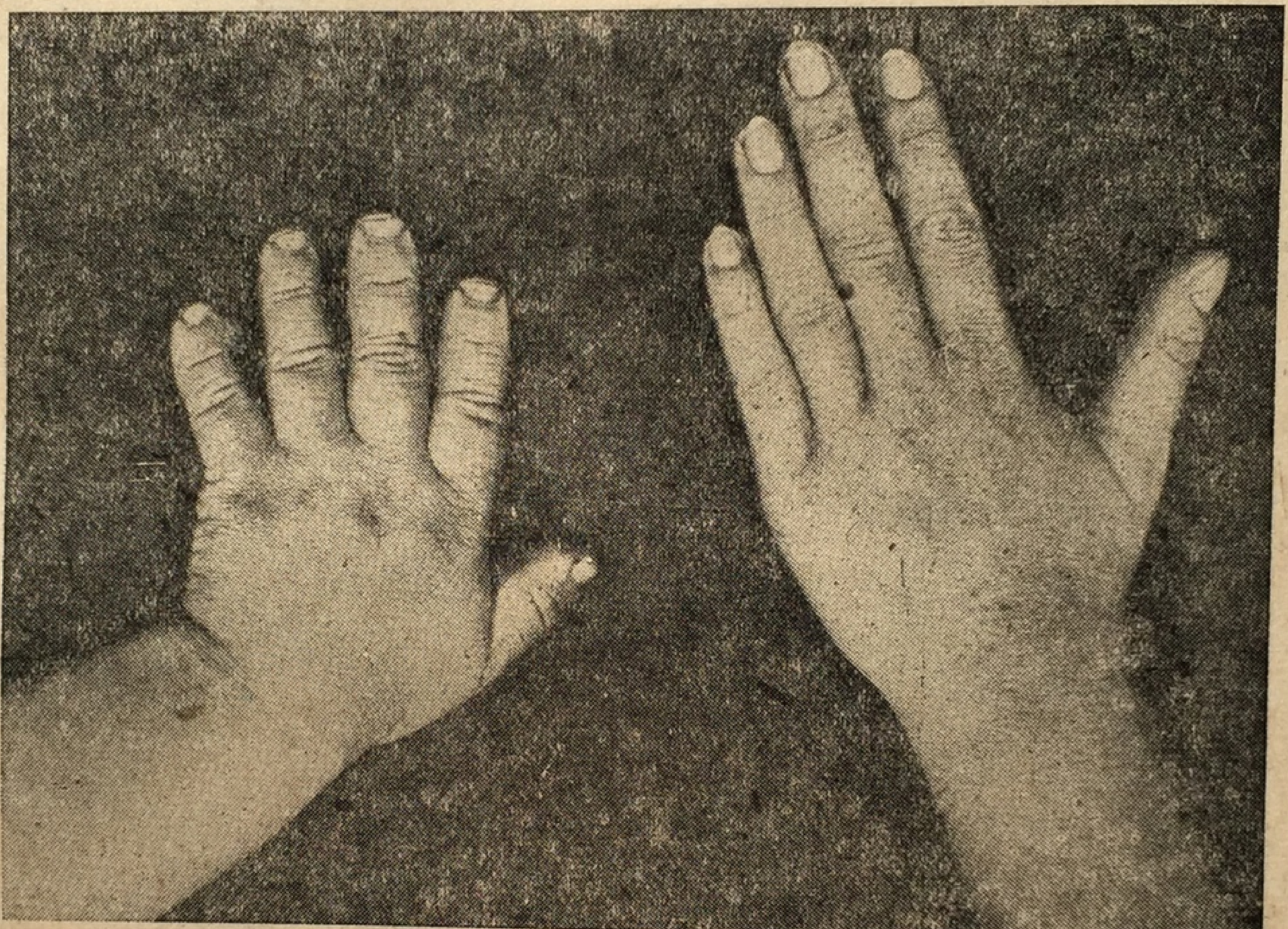


Рис. 173. Справа—рука здорового субъекта 20 лет. Слева—рука хондродистрофика того же возраста. (Собств. наблюдение, 1933 г.).

В настоящее время препаратов щитовидной железы существует огромное количество. Все они действительны. Обычно мы назначаем препарат фабрики эндокринных препаратов Наркомздрава в Москве—тиреокрин в дозах от 0,01 до 0,1 (в зависимости от возраста и тяжести случая) 3 раза в день после еды. Схема лечения: 3 дня больной получает препарат, один день отдыха, а затем снова 3 дня приема и день перерыва и т. д. Такой метод приходится применять месяцами, пока явления микседемы не исчезнут. Если наступило значительное улучшение, то дозу тиреокрина уменьшают и дают уже его не 3 раза в день, а 2 раза или 1 раз. Иногда приходится делать перерывы на 1—2 недели, а затем снова возобновлять лечение и, может быть, даже в течение всей жизни больного. Пациент настолько убеждается в необходимости принимать этот препарат и настолько сам научается регулировать его дозировку и частоту приемов, что нередко мы встречаем таких больных, которые в течение многих лет лечат себя сами. Выше мы упомянули о назначении сырой щитовидной железы. Этот метод лечения теперь совершенно оставлен.

Самым лучшим методом лечения была бы, разумеется, пересадка железы. Делали ее многие авторы, но результаты в огромном большинстве случаев были ничтожны. И теперь еще не улеглись споры о действительности пересадок. Весьма авторитетные исследователи считают, что эффект от пересадок только резорбционный. Пока рассасывается имплантат, больной поправляется, микседематозные явления исчезают, но как только имплантат весь резорбировался, улучшение, наступившее в состоянии здоровья больного, быстро исчезает. Вопрос о целесообразности пересадок и о приживляемости пересаженных органов много раз дебатировался на хирургических съездах и, наконец, на международном конгрессе физиологов в Стокгольме в 1926 г. Общее мнение таково, что приживления железы не происходит. Раньше думали, что приживление имеет место, если пересаживаемый орган взят от того же вида животного или близкого к нему. Теперь же по мнению большинства и это обстоятельство не играет большой роли.

Таким образом, наиболее простым и несомненно рациональным является метод лечения препаратами высушенной щитовидной железы внутрь.

Они применяются с одинаковым успехом при всех видах микседемы. Успех лечения зависит не столько от выбора препарата (мы уже указывали, что все они несомненно действительны), сколько от дозировки препарата и длительности его применения.

ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ И КРЕТИНИЗМ

О. В. Николаев (Москва)

История

Зоб известен с глубокой древности. В индийских Аир-Ведах Сушруты уже встречаются указания на это заболевание, как и в более поздних сочинениях древнеримских писателей Плиния, Петрувиуса. В XVI столетии эндемический зоб был описан Парацельзом, подчеркнувшим связь между зобом и кретинизмом в Швейцарии. В дальнейшем Сосюром было подробно описано распространение зоба в альпийских и приальпийских местностях. Первые печатные указания на зоб в б. России (Приленский край) сделаны Гмелином в 1736 г.

Многостороннее изучение эндемического зоба, начавшееся с середины прошлого века, связано с именами Прево, Шатена, Т. Кохера, Г. и Е. Бирхера, Ревердена, Байаргера, де Кервена, Мак Каррисона, Гунцикера, Фелленберга, Эгенбергера, Брейтнера, Ашофа, Вегелина и многих других. Из немногих дореволюционных исследователей прежней России наибольшее внимание уделяли эндемическому зобу Кашин, Лежнев, Кандаратский; после революции—Левит, Николаев и многие другие.

Определение

В определении зоба как признака нет полной договоренности: одни зобом называют всякое увеличение щитовидной железы, другие—лишь ясно заметное изменение конфигурации шеи, связанное с значительным увеличением щитовидной железы. В последние годы условились обозначать степень увеличения щитовидной железы по швейцарской схеме, в связи с чем споры по этому вопросу в значительной мере утратили свое значение. Мы даем следующее определение зоба вообще и эндемического в частности.

Зобом называется всякое увеличение щитовидной железы, изменяющее контуры шеи и достигающее нередко значительных размеров. Эндемическим зобом называется заболевание организма, встречающееся постоянно в определенных географических границах, поражающее более или менее значительные массы населения и имеющее свои особые закономерности развития, отличающие его от других, сопровождающихся увеличением щитовидной железы заболеваний инфекционного, паразитарного происхождения, первичной базедовой болезни и злокачественных опухолей.

Вариабильность эндемического зоба в различных очагах в отношении частоты, степени выраженности основного признака и тяжести эндемии давала повод представлять эндемический зоб как группу заболеваний с различной этиологией.

Действительно, в каждом эндемическом очаге зоб имеет свои морфологические и клинические особенности, которые могут быть объективно изучены и в значительной мере объяснены.

Однако опыт всестороннего изучения проблемы зоба показал, что нет достаточных оснований для противопоставления эндемического зоба различных географических районов. Нет принципиальных и существенных различий также между происхождением горного и равнинного зоба. Иначе следует смотреть на так называемые «эпидемии» зоба, которые могут представлять собой не только наблюдающиеся нередко повышения заболеваемости эндемическим зобом, но и стоящие особняком массовые тиреоидиты инфекционного или токсического происхождения. Точно так же, надо полагать, несколько отличается по своей этиологии так называемый спорадический и семейный зоб, встречающийся в местности, свободной от эндемического зоба.

Однако нередко оказывается, что случаи спорадического зоба являются отражением слабо выраженных влияний, характерных для местности, неблагополучной по зобу. В таких местностях при углубленном изучении обнаруживается массовое увеличение щитовидной железы, особенно у детей школьного возраста, а зоб у взрослых встречается в действительности гораздо чаще, чем это казалось на первый взгляд. Примером такой слабой эндемии является зоб в верховьях реки Волги и ее водоразделов с Северной Двиной и другими реками.

Подобные местности скорее можно назвать очагами эндемического увеличения щитовидной железы в отличие от очагов эндемического зоба, которые в случаях большой тяжести и значительного распространения зоба у людей и у животных являются обычно очагами эндемического кретинизма, который характеризуется тиреогенной по преимуществу задержкой психического и физического развития, резкой задержкой роста и дисплазиями.

Факт поражения эндемическим зобом как человека, так и разных видов животных показывает, что сложные взаимоотношения организма и среды в очагах эндемического зоба специфичны в отношении роли определенного биологического фактора.

Социальное значение проблемы эндемического зоба определяется массовостью распространения зоба, влиянием последнего на трудовую полноценность носителей, наличием эндемических очагов зоба в районах, имеющих крупное народнохозяйственное значение, ярко выявляющимся влиянием социально-бытовых и санитарно-гигиенических условий на распространение и тяжесть заболевания и, наконец, тем, что борьба с зобом имеет как правило государственный характер и связана с крупными общими хозяйственными, культурными и специальными оздоровительными профилактическими мероприятиями. Поэтому вполне понятно то внимание, которое уделяют в настоящее время руководящие правительственные органы вопросам борьбы с эндемическим зобом.

Распространение зоба

Эндемический зоб чрезвычайно широко распространен в различных странах мира. Наибольшего распространения он достигает в высокогорных областях, лежащих в глубине континента, и значительно меньше — в прилегающих предгорных и равнинных областях, реже встречается на равнинах по водоразделам рек или в болотистых и лесистых местностях часто с песчаной почвой. Только по мере приближения к морю эндемический зоб исчезает, хотя отдельные очаги известны и в районах, сравнительно близко лежащих к берегу моря. Однако, если в высокогорных областях эндемия зоба часто характеризуется наличием эндемического кретинизма, то в приморских очагах кретинизм или встречается спорадически или отсутствует совершенно.

Наиболее известна в Европе эндемия зоба в Швейцарии и в пограничных с ней областях южной и центральной Германии (Бавария), Франции, Италии и Австрии. Впрочем в результате систематически проводимой и неуклонно расширяющейся профилактики зоба эндемия в Швейцарии значительно ослабла, уменьшилось и число кретинов (кантон Аагау и Люцерн). В особенности резко снизилась заболеваемость среди детей школьного возраста. Эти факты не противоречат сообщениям противоположного характера о росте зобатости в отдельных странах в послевоенный период, в которых профилактика не проводится или была временно прекращена (Германия). Эндемический зоб встречается в Карпатах, по течению Дуная, Рейна, в Голландии, в Финляндии и в некоторых других странах Европы. В США зоб довольно распространен в Кордильерах и других гористых местностях, а также в штатах, расположенных к востоку от Кордильер, в верховьях рек Миссури и Миссисипи и в областях больших озер. Зоб известен и в Африке: на севере (в Марокко и Алжире), на юге (в Сенегамбии и др.), а также в Австралии. Большое распространение имеет зоб в Центральной Азии, в Тибете, на севере Индии, в Гималаях и по их отрогам. Имеются сведения о бывшей когда-то значительной эндемии зоба в Китае, в Мукденской провинции, где, однако, зоб почти исчез будто бы в связи с тем, что население употребляет в пищу морскую иодоносную траву, морскую капусту и съедобные водоросли. Известны отдельные очаги зоба в Малой Азии, в Палестине. К числу эндемических очагов зоба, в которых широко распространен эндемический кретинизм, принадлежат Центральные Альпы, Карпаты, Пиренеи, центральные области Германии, Южная Америка и др. Например, в некоторых районах Штирии на 100 000 жителей можно было встретить более 1 000 кретинов (Цондек), в Грибове в Галиции — 509, в Амреццо в Тироле — 321. В Швейцарии государству приходится содержать не менее 5 000 кретинов (Вегелин). Отсутствие полного учета больных зобом не позволяет дать точных сведений о количестве зобатых в различных странах света. В СССР имеются также отдельные очаги зоба. Учитывая имеющиеся точные сведения о зобе по многим населенным пунктам, полученные при поголовном обследовании, проводившемся экспедициями в последние годы, можно дать лишь приблизительные цифры в 4—5 млн. человек с зобом выше II степени. Многие из них имеют не только объективно выраженные патологические явления местного и общего характера, связанные с зобом, но и субъективные ощущения и жалобы больного человека. Для Урала даны (Ляпустин) следующие цифры поражения зобом на основании обследования 134 054 человек: I степень увеличения определена у 23 325 человек (17,4%), II степень у 20 881 (13,3%), III степень у 8 908 (6,64%), IV степень у 2 274 (1,65%). Объединив II, III и IV группы, мы получаем 32 063 человека, что составляет 21,6% обследованного населения.

В Марийской области в разных кантонах на основании обследования 21 962 человек процент выраженного зоба установлен в 5,1 (Андреев). При обследовании было найдено 23 кретина и 77 кретиноидов, что составляет менее 0,5%.

Наибольшее распространение эндемического зоба зарегистрировано в долине р. Ванч на Памире (Перешивкин, Березняк), где дана цифра в 91,1% (свободны от зоба, главным образом, дети до 1 года). Весьма часто для характеристики степени распространения зоба пользуются данными о соотношении частоты зоба у мужчин и у женщин. Для правильной оценки этих соотношений необходимо сравнивать одинаковые возрастные группы взрослых при одинаковых методах определения признаков зоба. К сожалению, материалы большинства авторов не удовлетворяют этим требованиям и не могут быть использованы для сравнительного изучения вопроса в этом направлении. Лишь материалы экспедиций Института экспериментальной биологии, Института экспериментальной эндокринологии и материалы Марийского, Уральского и Новосибирского облздравов и Уровского института позволяют проводить детальное сравнительное изучение, так как все они собраны с применением единого общепринятого метода и разработаны по единой схеме. На Урале для всех степеней увеличения, включая I степень, имеем 1:1,54 (исключив же I и II степени, имеем соотношение 1:3); в Марийской области—1:1,85. Обычно по мере продвижения от центра эндемии к ее периферии указанное отношение меняется, все больше и больше удаляясь от единицы. Степень распространенности зоба среди популяции, отражающаяся в указанных отношениях, еще не дает представления о тяжести эндемии. Иногда широко распространенные эндемии зоба отличаются поразительно легким клиническим течением, причем кретинизм встречается очень редко, и, наоборот, средние по распространенности зоба эндемии нередко должны быть признаны тяжелыми по клиническим проявлениям, ввиду наличия эндемического кретинизма. Приведенная карта с нанесенными очагами эндемического зоба дает общую картину поражения зобом различных районов СССР (без детализации по отдельным районам и населенным пунктам) и включает все

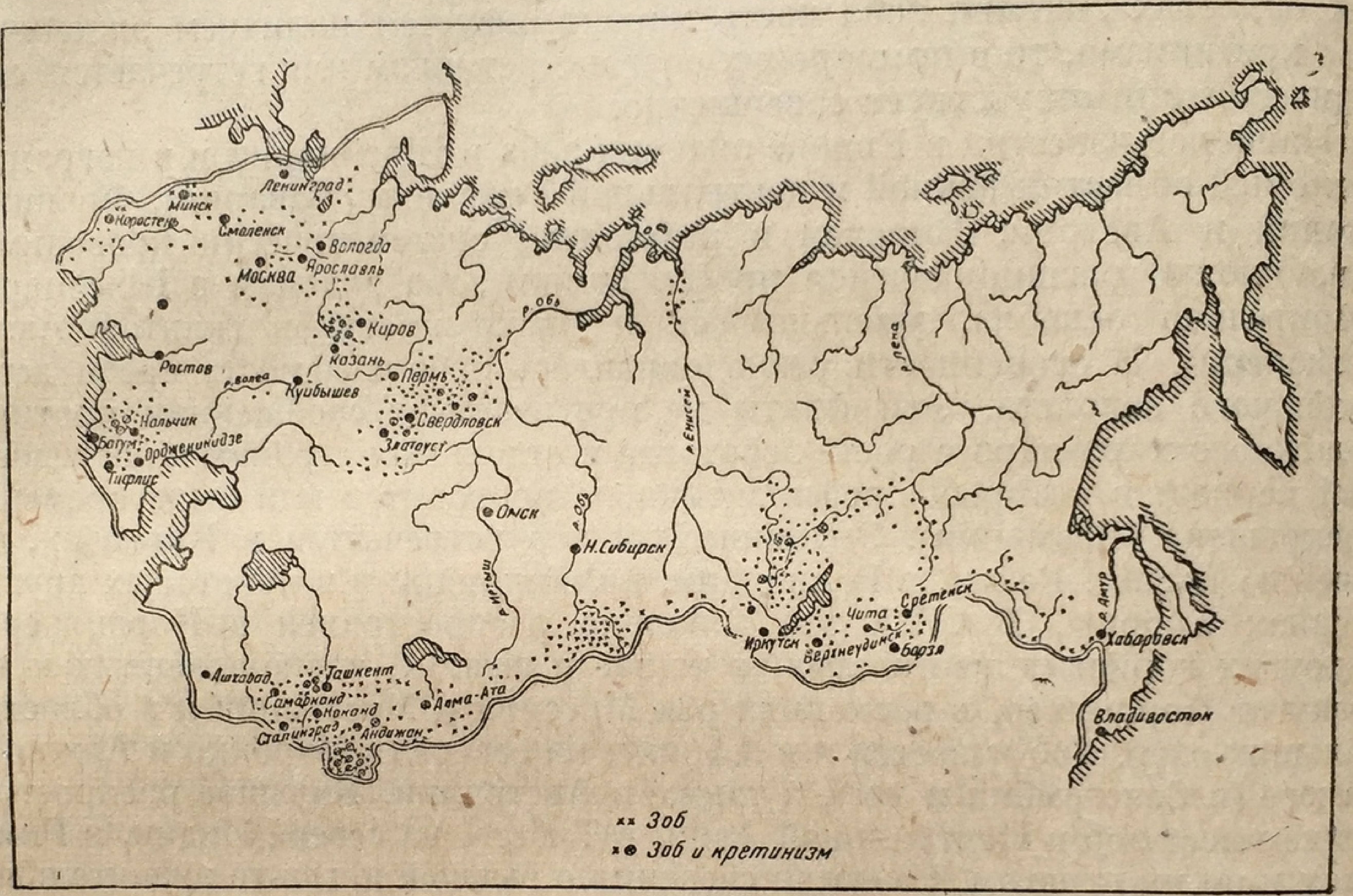

Ленинград
Минск
Коростень
Смоленск
Вологда
Москва
Ярославль
Киров
Казань
Ростов
р. Волга
Куйбышев
Пермь
Нальчик
Батум
Орджоникидзе
Свердловск
Златоуст
Тифлис
р. Обь
р. Енисей
р. Лена
Омск
р. Обь
Н. Сибирск
р. Иртыш
Ашхабад
Ташкент
Самарканд
Коканд
Сталинград
Андижан
Алма-Ата
Иркутск
Верхнеудинск
Чита
Сретенск
Борзя
р. Амур
Хабаровск
Владивосток
Зоб
Зоб и кретинизм

Рис. 174. Распространение эндемического зоба в СССР.

известные эндемии от наиболее слабых очагов эндемического увеличения щитовидной железы и до наиболее тяжелых эндемий Таджикистана. В. С. Лезит составил зобную карту с указаниями процента поражения по различным авторам. Обширные данные в этом направлении собраны Шварцманом.

Этиология и патогенез

В середине прошлого столетия (1849—1850) Прево и Шатен дали стройную научную теорию, согласно которой зоб связан с иодной недостаточностью в природе, причем на появление и развитие зоба оказывают влияние многие другие «вторичные» или добавочные причины. Основные из них были перечислены Шатеном и касались в значительной мере социально-бытовых, а также и других моментов. Однако теория Шатена не только не получила развития, но постепенно ее социальное значение было сведено к нулю. В таком извращенном виде теория иодной недостаточности все же имела большое число последователей и существует и в настоящее время наряду с другими теориями, опирающимися также на эндемиологические и экспериментальные наблюдения, часто выдающиеся по своему значению и представляющие большой научный интерес.

Среди множества теорий возникновения эндемического зоба, связывавших его появление то с качеством питьевых вод, то с геологическими формациями или влиянием некоторых металлов и химических элементов, кальция, радиоактивных веществ, то с наличием глистной инвазии, с заражением особыми грегаринами, с авитаминозом, с конституцией и т. д., особое место заняла в последнее время теория об инфекционно-токсическом происхождении зоба. Эту теорию развил, главным образом, Мак Каррисон; в ней подчеркивается значение санитарных качеств питьевой воды. В этом пункте она подходит вплотную к давно известной водяной теории эндемического зоба, пользующейся большой популярностью среди населения эндемических очагов. Однако, учитывая бесчисленное множество химических, физических и биологических возможных ингредиентов воды, следует признать, что водная теория имеет слишком общий характер. Сказать, что зоб связан с водой,— еще очень мало; необходимо проанализировать те данные, которые указывают на уменьшение или увеличение эндемии при изменениях источников водопользования. Не подлежит сомнению, что каждая из существующих этиологических теорий, базирующихся на фактических данных, дает определенные материалы для широких обобщений и построения современной руководящей теории возникновения зобных эндемий. Исходя из этой теории, в основу которой нами положен синтезированный опыт изучения проблемы зоба в историческом развитии, в частности теория Шатена и личные наблюдения и материалы по изучению большинства важнейших эндемических очагов СССР, по нашему мнению представляется возможным настолько проникнуть в сущность эндемического зоба и познать основные и общие закономерности его развития, чтобы делать строго обоснованные выводы о наиболее эффективных специфических противозобных мероприятиях в каждом данном эндемическом очаге зоба. Пользуясь руководящими положениями этой теории, удается на основании ряда существенных признаков, характеризующих условия, предугадывать характер эндемии зоба. Необычайная сложность изменяющихся взаимоотношений организма и среды в многообразных условиях различных эндемических очагов, естественно, значительно затрудняет всестороннее рассмотрение этих отношений. Тем не менее, останавливаясь на наиболее существенных связях и закономерностях в развитии эндемического зоба и вместе с тем устанавливая единство эндемического зоба как нозологической единицы, представляется возможным найти ведущую причину определенных фаз патологического процесса и подойти к объяснению различий в развитии и течении зоба разных географических очагов и у разных представителей одного и того же очага. Первоначальные фазы эндемического зоба требуют в этом отношении большого внимания.

Специфическая диффузная гиперплазия щитовидной железы, приобретающая массовый эндемический характер, является общим внешне выраженным признаком изменений в организме в специфических условиях любого очага эндемического зоба. В отличие от обычных условий местности, свободной от зоба, кривая веса щитовидной железы в очагах эндемического зоба, повторяя обычные повышения (пубертатный период) и понижения на протяжении жизни, достигает более высокого уровня (Ашоф). Нет такого очага зоба, где кривая была бы ниже нормы. Этот факт должен быть отнесен к существенным и характерным для неблагополучной по зобу местности. Таким образом, основной вопрос о каузальном генезе зоба упирается, прежде всего, в выяснение причины самого струмозного увеличения и связанного с этим общего поднятия кривой веса железы в очагах эндемического зоба. Однако, зная, что диффузные увеличения щитовидной железы, наблюдающиеся в пубертатный период, часто носят временный характер и не дают развития зоба, необходимо эту первую фазу струмозной гиперплазии, тесно связанную с развитием патологического процесса при эндемическом зобе, рассматривать как гиперплазию физиологическую или стоящую на грани патологического процесса.

В каждом очаге эндемического зоба, наряду с массами больных, имеющих выраженные патологические проявления, встречается значительное число людей то с бо́льшим, то с меньшим увеличением щитовидной железы, но которые для данной местности являются, повидимому, здоровыми, что может быть отнесено также и к пришлому населению. Если причиной зоба, таким образом, является какой-то фактор в окружающей природе, то причиной указанного неодинакового отношения человека к факторам окружающей среды являются и эндогенные моменты, как пол, возраст, генетически обусловленные факторы и т. д. Все они не только должны иметь определенное этиологическое значение, но и должны влиять на течение патологического процесса.

Роль пола и возраста. Заболевание эндемическим зобом может начаться в любом возрасте. В очагах тяжелой эндемии встречается зоб у новорожденных, и некоторые из них погибают в первые же часы вследствие спадения трахеи. Наибольшая заболеваемость зобом падает на молодой возраст; после 20—30 лет возможность заболевания уменьшается, в особенности у мужчин.

Начало заболевания зобом и частота его по возрастным группам варируют в разных очагах зоба в зависимости от географических особенностей, возрастных изменений веса щитовидной железы и половых различий. Замечательно, что лишь с пубертатного периода становится заметной разница в частоте зоба у девочек и мальчиков, которая впоследствии еще сильнее выступает у мужчин и у женщин.

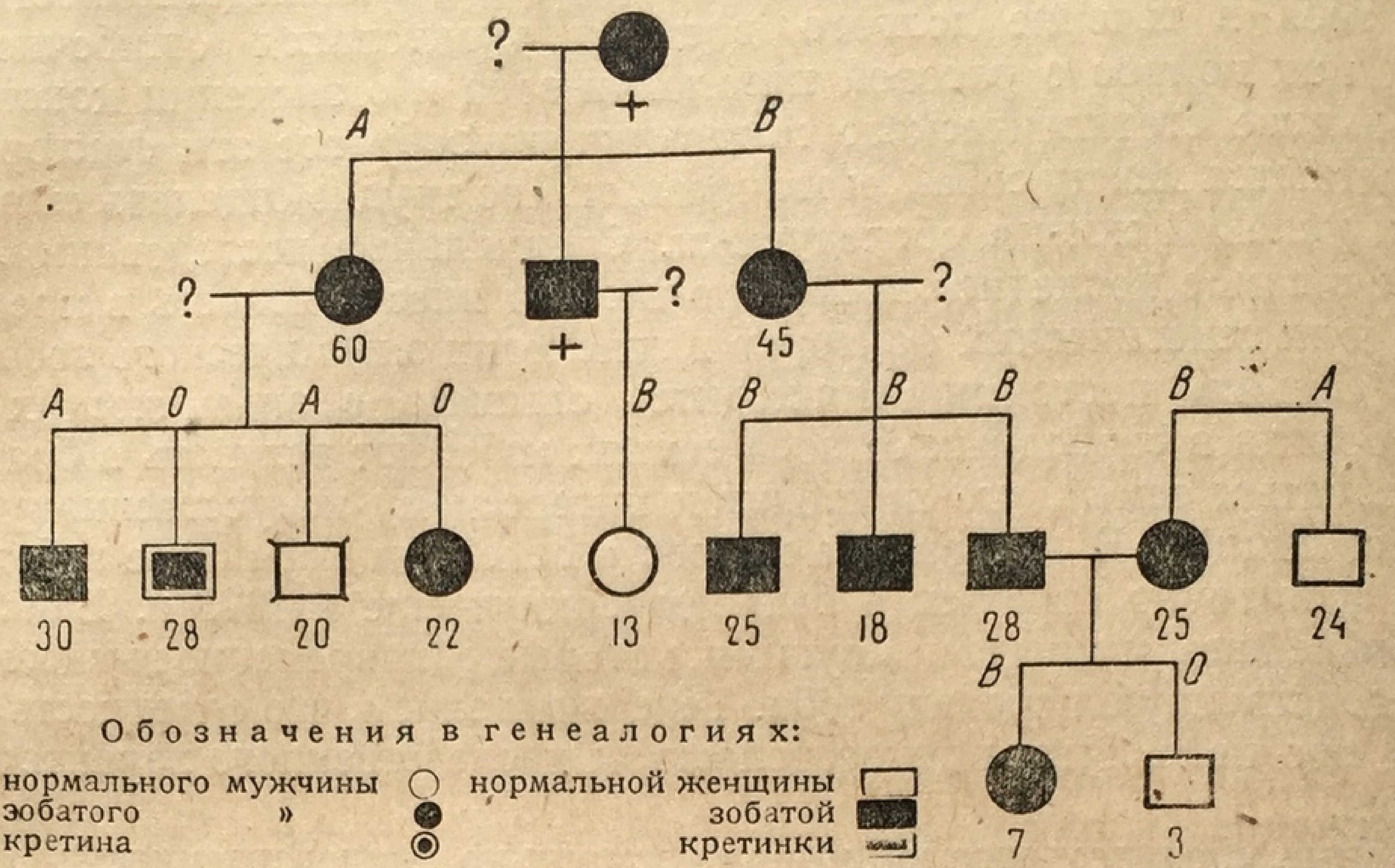
Вполне понятно, что при большей силе эндемии разница в частоте зоба у мужчин и у женщин будет менее выражена. При объяснении большей заболеваемости зобом женщин нельзя не считаться с важными физиологическими взаимоотношениями между половыми железами и щитовидной железой. Периодические изменения, связанные с овариально-менструальным циклом, изменения в организме при беременности и в климактерическом периоде, а также частые среди женщин заболевания половой сферы, сопровождающиеся изменением и прекращением гормональной функции яичников или другими эндокринными расстройствами, не могут не отражаться на сопротивляемости всего организма и на состоянии щитовидной железы. Опыт показывает, что указанные моменты хотя и не являются исчерпывающими, но, несомненно, способствуют заболеваемости зобом.

Роль генетических факторов. Вопрос о роли наследственности в развитии зоба в течение долгого времени трактовался ошибочно, точно так же как вопрос о расовой патологии зоба и о значении конституции. При анализе статистического материала по зобу все эти факторы тесно переплетаются между собой, и их чрезвычайно трудно отделить от вопросов о роли условий жизни обследуемых. Специальные исследования, приведенные в самое последнее время, позволяют внести ясность в представления о роли генетических факторов в этиологии эндемического зоба. О «зобатых семьях» постоянно приходится слышать в эндемических очагах зоба. Иногда в свободных от зоба семьях избегают вступать в брак с членами зобатых семей, что приводит к интересному искусственному отбору «чистых линий». В литературе вопрос о семейном характере заболевания зобом достаточно отражен и был подчеркнут еще в 1873 г. Байаргером, а в дальнейшем и многими другими, которые одновременно высказывались за наследственную передачу зоба. Теперь мы знаем, что семейность заболевания еще не является доказательством наследственного характера заболевания.

Первые убедительные данные относительно наследственности касаются исследования 41 пары однояйцевых близнецов в Мюнхене (Сименс), являющемся неблагополучным по зобу. В 16 парах был отмечен выраженный зоб, в остальных—увеличение щитовидной железы. У каждой пары состояние железы в отношении преобладания той или иной доли, размеров, расположения и т. д. было одинаковым. При исследовании же 29 пар контрольных разнояйцевых близнецов сходство в величине желез было определено у 13 пар, а у 16 пар состояние железы было различным. В дальнейшем был использован метод генеалогического обследования. Особенно интересные возможности в этом отношении имеются в некоторых населенных пунктах с обилием родственных браков. Такие селения можно встретить в Средней Азии, в Сибири, на Кавказе. Например, в Балкарском ущелье можно наблюдать на высоте 2 200 м «своеобразный естественный эксперимент в природе» в виде изолированного осетинского селения в 70 дворов, представляющего одну семью Глашевых. Первой по этому вопросу была работа К. Бауера, собравшего 49 родословных с 1 463 членами. По этому же пути пошли Пфаундлер, Сахаров, Андреев и др. Наиболее полноценным и удовлетворяющим требованиям современной генетики и самым обширным оказался материал Института экспериментальной биологии (В. В. Сахаров), собранный в Узбекистане и во время руководимой мной экспедиции на Южном Урале. По Узбекистану составлено 402 родословных с 2 757 обследованными членами в 480 полных семьях, и почти такое же количество материала собрано в Златоусте на Урале.

Учитывая основные закономерности в распространении зоба, Сахаров выдвигает взгляд о наследовании предрасположения к заболеванию зобом, реализующегося под влиянием факторов, лежащих в окружающей человека природе. В действительности необходимо в качестве предпосылки привести два основных факта: 1) исчезновение зоба у некоторых зобатых субъектов, переселившихся из районов эндемий в неэндемические районы, и 2) появление зоба у некоторых лиц, после того как они переехали в эндемический очаг. Подробный генетический анализ позволил не только подтвердить правильность основных предпосылок, но и высказать предположение (в согласии с К. Бауером) о доминантном, ограниченном полом ходе наследования предрасположения к заболеванию зобом.

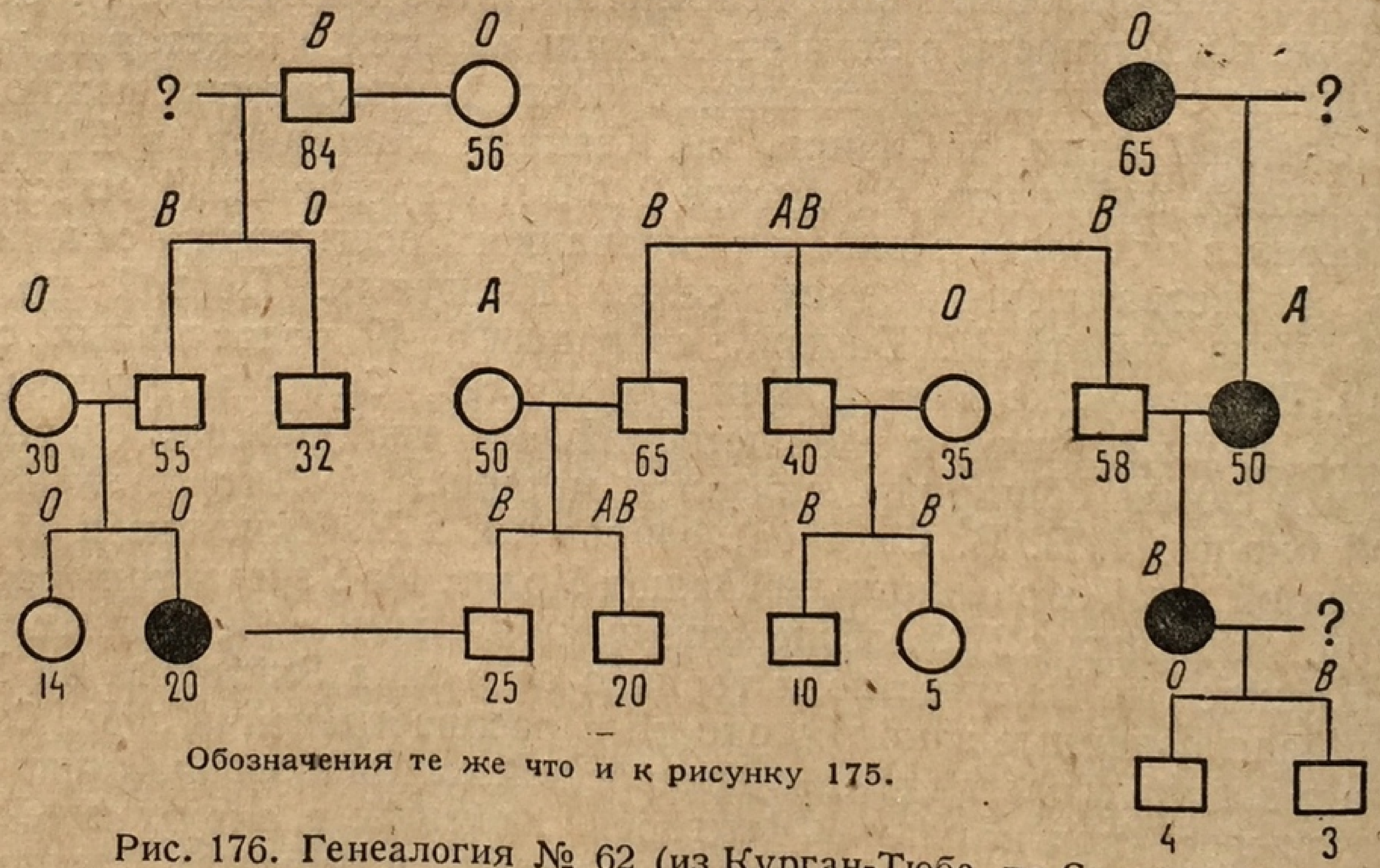
В виде иллюстрации приведем две генеалогии (Сахаров), из которых одна (генеалогия № 26) относится к группе генеалогий, в которых удалось проследить прямую передачу предрасположения к зобу (увеличения железы выше III степени), и другая (генеалогия № 62) показывает ход наследо-


?
+
A
B
?
60
+
?
45
?
A
0
A
0
B
B
B
B
B
A
30
28
20
22
13
25
18
28
25
24
B
0
7
3
Обозначения в генеалогиях:
нормального мужчины ○ нормальной женщины ☐
зобатого » ● зобатой ■
кретина ◉ кретинки ▣

Цифры под значком обозначают возраст обследуемого, знак плюс (+) обозначает смерть члена генеалогии с несомненными анамнестическими данными. Буква над значком показывает группу крови (по агглютинации).

Рис. 175. Генеалогия № 26 (из Дагбита, по Сахарову).

вания предрасположения к зобу в одной лишь ветви среди многих семей, свободных от зоба. Впрочем одному из пробандов предрасположение к зобу, повидимому, занесено отцом во втором поколении (под № 1 30-летний мужчина), у которого зоб не был, однако, проявлен.


B
0
?
84
56
0
65
?
B
0
B
AB
B
0
A
0
A
30
55
32
50
65
40
35
58
50
0
0
B
AB
B
B
B
?
14
20
25
20
10
5
0
B
4
3

Обозначения те же что и к рисунку 175.

Рис. 176. Генеалогия № 62 (из Курган-Тюбе, по Сахарову).

Положение о простом рецессивном наследовании предрасположения к зобу (Пфаундлер, Андреев) не подтвердилось. Точно так же на основании данных Сахарова пришлось отказаться от выводов Фюрста, к которым присоединился Лауэр (из экспедиции в Карачае), о связи наследственной передачи зоба с кровяными группами, базирующихся, кстати сказать, на крайне недостаточных материалах.

В заключение замечу, что роль генетических факторов в этиологии и патогенезе зоба, имеющих подчиненное значение при массовом распространении эндемического зоба, в особенности в очагах сильного поражения, выступает нередко необычайно ярко, приобретая чуть ли не ведущий характер как в этиологии (например, семейный спорадический зоб), так и в характере патологического процесса. Так, среди нашего хирургического материала мы имели 5 пар членов разных семей (братья, сестры, мать и дочь) с необычайно близкими клиническими проявлениями и почти тождественной патогистологической картиной зоба в каждой паре случаев. У одной из них были даже получены близкие цифры содержания иода в ткани железы, отличающиеся от содержания иода в других зобах, полученных при операции в том же очаге эндемического зоба (Балкарское ущелье Кавказа).

Вопрос о роли конституции, как и расы, затрагивался многими авторами, но, к сожалению, лишь в самой общей форме и без достаточного учета объективно анализируемых генетических, социально-бытовых, санитарных и других факторов. Поэтому мнения о зобной конституции, о функциональной направленности организма и щитовидной железы (Брейтнер) носят характер впечатлений, не подкрепленных достаточным материалом и принимаемых некоторыми без надлежащей критики. Поэтому пока следует ограничиваться рассмотрением тех объективных данных, роль которых устанавливается в создании предрасположения к зобу или устойчивости организма против заболевания зобом. Все эти факторы могут реализовать действие специфической причины зоба или, наоборот, мешать реализации его действия. В этом аспекте и следует оценивать приведенные выше данные.

Роль иодной недостаточности. Предположение об этиологическом значении иодной недостаточности в развитии эндемического зоба высказал в 1849 г. Прево, и с этого времени начались многочисленные исследования Шатена по определению иода в воде и воздухе долин и гор, в разнообразных продуктах питания, в почве, минералах и т. д. Результаты исследований позволили Шатену выставить три основных положения, согласно которым, во-первых, зоб и кретинизм неизвестны в нормально иодированных областях; во-вторых, эти болезни возникают при относительном уменьшении количества потребляемого иода; в-третьих, иод есть специфическое средство борьбы с зобом.

Устанавливая причинную зависимость между эндемическим зобом и недостаточностью иода в природе, Шатен вместе с тем указал, что развитию зоба способствует также целый комплекс общих факторов или условий, названных им добавочными причинами (тесные, темные, плохо вентилируемые, грязные помещения, грязная одежда, недостаточность и недоброкачественность питания, антисанитарные условия и плохое качество воды, сырость, недостаток света, недостаток ветров при особо Неблагоприятном расположении гор, пол, возраст, темперамент и т. д.). однако отсутствие достаточных сведений о физиологическом значении иода для организма, недостатки применявшейся тогда методики определения иода и недоверие многих исследователей к новой теории мало способствовали ее успеху и правильному пониманию. Неудачи иодной профилактики с использованием больших доз иода, казалось, опровергли значение теории Шатена на практике. Однако изучение роли иодной недостаточности продолжалось, и с развитием техники аналитических химических исследований создались более совершенные методики определения иода, а последнее десятилетие ознаменовалось появлением выдающихся по своему значению обширных исследований Фелленберга (1926). С этого времени снова выступает на сцену иодная профилактика, но уже основывающаяся на изучении иодного обмена. Однако теория Шатена, подтвержденная работами Фелленберга и колоссальным опытом новой физиологической иодной профилактики, не получила все же и сейчас всеобщего признания. В других этиологических теориях эндемического зоба, нередко глубоко односторонних, значение иодной недостаточности часто сильно умаляется или даже сводится к нулю; при этом ссылаются на то, что получаемые при методике Фелленберга цифры ниже действительных. Но если это и так, то сравнительное значение данных его исследований полностью сохраняется, и не случайно, что исследования Фелленберга кладутся сейчас в основу изучения круговорота иода в природе и иодного обмена в организме. Содержание иода в природе неравномерно не только в различных далеко расположенных друг от друга географических районах, но даже в пределах нескольких десятков квадратных километров по площади и в пределах нескольких сот метров высоты (в воздухе). Количество иода в воздухе обычно колеблется в глубине континента в пределах 0,1—2 γ на 1 м³. Например, в Берне определяют 0,34—0,90 γ иода в 1 м³ воздуха, в Висланде в спокойную погоду—2,54 γ, после легкого ветра—0,62 γ. Если принять содержание иода на уровне моря за 100, то мы имеем (по Фелленбергу) следующее:

Высота (в м)	Иод (в %)	Высота (в м)	Иод (в %)
0	100	2 000	14,0
50	94,8	2 500	8,6
100	90,3	3 000	5,3
250	78,1	3 500	3,2
500	61,1	4 000	2,0
1 000	37,5	4 500	1,2
1 500	22,9	5 000	0,7

Следовательно, на высоте 1 000 м воздух теряет 62,5% иода. Условия движения атмосферы, ветры и другие условия среды меняют указанные соотношения, а также и наличие тех или иных веществ (катализаторов), расщепляющих соединения иода.

В дождевой воде содержание иода также подвержено колебаниям, в особенности в зависимости от направления ветра и расстояния от моря.

Расстояние от моря	Содержание иода, выраженное в гаммах на литр			
	при восточном ветре	при юго-западном ветре	при южном ветре	при южном, затем юго-западном и западном ветрах
440 м	1,9	16	2	4
3 км	—	11	1	4
6 »	1,1	10	4	3

(В Голландии по Гейману)

В Берне иод в дождевой воде в среднем содержится в количестве 0,93 γ на 1 л.

Время года и условия погоды влияют на содержание иода и в речной воде, что видно из следующей таблицы, относящейся к Берну:

Даты	Иод (γ/л)
Июнь 1921 г.	0,03
5/VIII—3/IX	0,021
3/IX—24/IX	0,077
24/IX—3/XI	0,36
3/XI—январь 1923 г.	0,29
9/XI—15/XII 1924 г.	0,22

В речной воде свободных от зоба местностей содержание иода обычно достигает нескольких гамм на литр, в морской же воде оно повышается до 10—40 γ/л (в Атлантическом океане 39 γ при 12 γ в планктоне). Выше этих цифр обычно содержание иода не поднимается вследствие абсорбции иода растениями и планктоном.

В пресных речных водорослях количество иода колеблется от 200 до 800 γ на кг сухого вещества, в морских же водорослях—от 5 000 до 900 000 γ. В рыбах соответственно имеем 40—70 и 120—1 400 γ на кг свежего вещества.

В съедобных японских водорослях Комбу количество иода достигает 2 645 000 γ на кг сухого вещества, а в греческой губке 3 870 000 γ. Естественно, что содержание иода в воздухе, в дождевой воде, в воде рек влияет на содержание иода в растениях и в продуктах питания растительного и животного происхождения, например, на 1 кг веса иода содержится:

Продукты	Иод (γ)	Продукты	Иод (γ)
Картофель	11— 35	Оливки	45
Земляная груша	12	Испанские орехи	200
Яблоки	1— 21	Какао	80
Мандарины	6— 8	Молочный шоколад	140
Лимоны	7—106	Кофе	80
Капуста	6	Цейлонский чай	80
Салат	18— 50	Молоко	40— 70
Рис (Италия)	32	Масло	50—106
Маис (Италия)	12	Яйца	12— 80
Пшеница: Канада	56	Оливковое масло	66
Австралия	44	Очищенный тресковый жир печени	3 520—7 200
США	64	Форель	36
Швейцария (Берн)	12	Мясо говяжье	53— 71
» (Цюрих)	40	Сердце	до 73
Ячмень	22	Печень	19— 87

В органах и тканях быка (датский бык) имеем следующее содержание иода на 1 кг веса:

Щитовидная железа	228 000	Селезенка	140
Мышца сердца	73	Надпочечник	0
Печень	57	Семенники	55
Легкое	0		

Было бы, однако, ошибкой оценивать содержание иода в продуктах растительного и животного происхождения без учета и самостоятельного значения иода почвы в зависимости от ее происхождения. В действительности, данные так называемой геологической теории этиологии эндемического зоба, разработанной Бирхером, и данные авторов, указывающие на роль известковых отложений (Бирхер, Бесси и др.), требуют особого рассмотрения. Большинство считает, что древние архейские отложения кайнозойской эры свободны от зоба. По Бирхеру зоб встречается лишь в границах морских осадочных пород и, главным образом, морских отложений палеозойского периода. Однако находят зоб и в местностях другого происхождения. Почвенной теории многие придают несколько иное значение в возникновении зоба, не связывая его появление с определенными геологическими процессами.

По данным Фелленберга содержание иода в почве только в известной степени связано с геологическими формациями. Например, многие образцы юрского периода оказались богаче иодом (1 760—9 200 γ в кг), чем образцы известковых отложений (170—780 γ в кг). Сравнительно низкие цифры дали гранит (380—440), гнейс (380), гипс (250), кальцит (230), некоторые виды мрамора (120), и более высокие цифры получены при исследовании кварцитов (1 100, 3 700, 8 850). Еще более резкие колебания в содержании иода дают минералы и руды. Так, например, церуссит ($PbCO_3$)—0, касситерит (SnO_2)—70, кальцит ($CaCO_3$)—50, турмалин желтый—130, апатиты 300—440, и, с другой стороны, имеем пироморфит—10 000, куприт—38 000 и 38 800. Разрушаясь, горные породы и минералы меняют содержание иода благодаря многим причинам (адсорбция иода и т. д.), и почва, связанная своим происхождением с указанными горными породами и геологическими формациями, уже значительно отличается по содержанию иода. Адсорбционная способность почвы и ее структура влияют на содержание в ней иода. Вот почему указанные отношения в содержании иода в природе (вода, воздух, растения, животные) сохраняют свое значение. Нередко наблюдающаяся поразительная пестрота в содержании

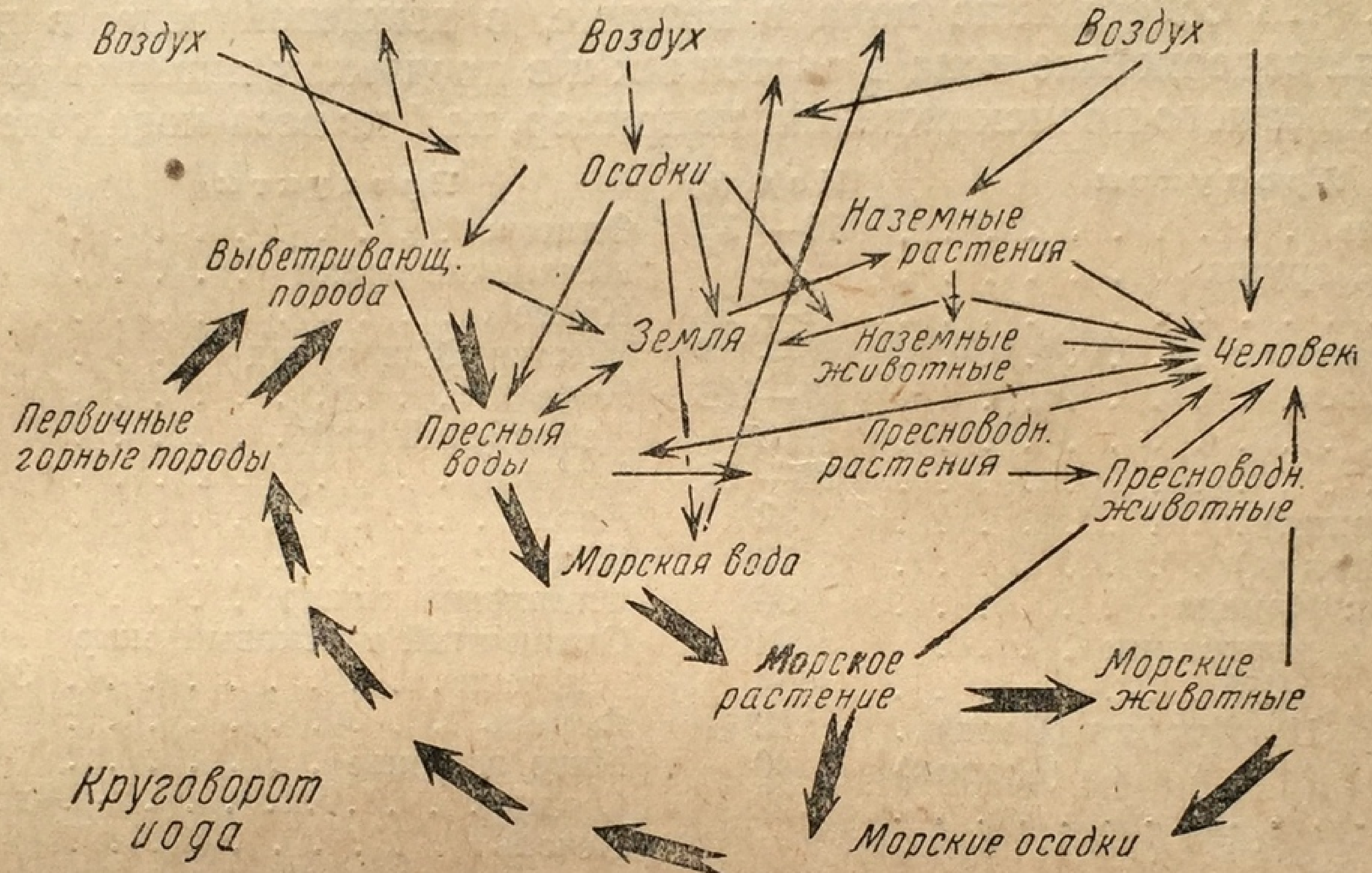

Воздух
Воздух
Воздух
Осадки
Наземные растения
Выветривающ. порода
Земля
Наземные животные
Человек
Первичные горные породы
Пресныя воды
Пресноводн. растения
Пресноводн. животные
Морская вода
Морское растение
Морские животные
Круговорот иода
Морские осадки

Рис. 177. Круговорот иода в природе.

иода в природе зависит от чисто местных условий, например, от наличия иодного минерального источника в бедной иодом местности. Некоторые из них чрезвычайно богато иодированы. Например, Фелленберг обнаружил в Тольце источники с 17 050 γ (Marienquelle), с 22 500 γ (Adelheiderquelle) и с 424 000 γ (Krankenheiler Jodlauge) иода в литре воды. Некоторые источники обнаруживают значительное постоянство в содержании иода, другие же в течение десятков лет дают постепенное уменьшение, как это было установлено Фелленбергом для отдельных источников (с 98 130 до 80—100 γ/л в кантоне Wallis и с 600 до 2,4 γ/л там же, вблизи Sailon).

Жизнь на земле во всем ее многообразии, климатические влияния, географические условия—вот те факторы, которые влияют на круговорот иода в природе, в который вовлекается и человек. Иод в этом круговороте фигурирует в различных состояниях (свободный иод, иод, связанный неорганическими и органическими соединениями), и в зависимости от прочности его связей и его происхождения мы сталкиваемся, казалось бы, с парадоксальными фактами относительно бедности иодом морской поваренной соли (соль Атлантического океана содержит в 1 кг лишь 15 γ иода, Salz d. Aigues Mortes в Монпелье—0). Примесь же чилийской селитры к поваренной соли дает резкое обогащение соли иодом. Это необходимо учесть при употреблении чилийской селитры в качестве удобрения[1].

---

[1] В селитре, содержащей хлористый натрий в количестве 2,1—3,4%, количество иода достигает 45 800—138 000 γ/кг. При выделении из селитры хлористого натрия последний в неочищенном виде содержит до 83 000, а в очищенном виде—от 5 750 до 15 800 γ KJ.

Приведенная выше схема показывает всю сложность взаимоотношений организма и среды в зависимости от круговорота иода в природе, положение и участие в нем человека и возможности влияния человека на различные элементы этой схемы, приводящие к воздействию его на самого себя (рис. 177, по Фелленбергу).

Человек потребляет и выделяет (с мочой и другими путями) в разных условиях питания неодинаковое количество иода. Определяя содержание иода в продуктах питания в местности, свободной от зоба, и в очаге эндемического зоба, удалось подойти к тем нормам потребления иода, которые могут быть названы достаточными в физиологическом смысле. Это в высокой степени важно как в теоретическом, так и в практическом отношении при оценке силы эндемии и способов борьбы с зобом.

Опыт изучения, проведенный Фелленбергом в La Chaux de Fonds, в Signau (сильно пораженном зобом), в Эффингене, Горнуссене, Гунценшвиле и других местах, является образцом подобных исследований, проведенных параллельно изучению распространения зоба.

Приводим пример вычислений суточного потребления иода с пищей без учета потребления иода воздуха:

	Гамм на 1 кг свежего вещества	
	La Chaux de Fonds	Signau
300 г хлеба	4,9	2,4
500 » картофеля	3,5	2,0
300 » овощей	4,2	3,1
1,5 л молока	13,5	4,5
300 г яблок	1,8	0,3
60 » жира	0,6	0,6
2 л воды, включая приготовление пищи	2,8	0,1
10 г обыкн. соли	0	0
Итого	31,3	13,0

В первом потребление иода больше, чем во втором, на 18,3 γ в сутки.

Сопоставление суточного потребления иода и распространения зоба дает следующую картину:

Город	Количество иода (в γ)	Зобатость (в %)
Бордо	200	0
Париж	100	3
Эффинген	70	1
Утрехт	40	50
Берн	20	85

Одновременное исследование почвы, как оказалось, позволяет косвенно подойти к изучению суточного потребления иода и к распространению зоба. Примером являются следующие данные:

Город	Частота зоба (в %)	Содержание иода (в γ на кг)	
		в горной породе	в почве
Эффинген	1	5 400—9 300	11 900
Горнуссен	12,1	830	4 940
Гунценшвиль	56,2	320—700 (1 600)	620

Так как содержание иода в почве, несомненно, влияет на содержание иода в воде и в воздухе и обратно, то нелишне здесь же привести следующие данные: Signau—количество иода в воде 0,067 γ в 1 л; Гунценшвиль—0,25 γ; La Chaux de Fonds—1,40 γ; Эффинген—3,08 γ. Параллельные исследования иода в крови, в ткани щитовидной железы, иодного обмена с учетом суточного выделения иода с экскрементами позволяют с еще большей точностью изучать содержание иода в природе и состояние иодного обмена у человека. Так, например, при исследовании суточного выделения иода с мочой у жителей сильно пораженного зобом Кейстена и Гунценшвиля были получены цифры в 17 и 19 γ иода, в свободном же от эндемического зоба Эффингене—64 γ, а в одном из обследованных пунктов—даже 112 γ в сутки. Выделение иода с мочой происходит довольно равномерно в течение суток. При иодной нагрузке 0,5 г KJ получается характерная кривая, показывающая, что максимальное количество введенного иода выделяется в первые 10 часов и заканчивается через 24 часа, причем, повидимому, больше половины выделяется в виде органически связанного иода. Форма вводимых соединений иода оказывает при этом существенное влияние на усвояемость иода и выделение его мочой. По Велленбергу хорошую усвояемость дает иод, содержащийся в тресковом жире, затем иод растительного и животного происхождения. Значительно хуже резорбция иода зеленых частей растений.

Отсюда можно следать вывод, что при определении суточного потребления иода путем подсчетов содержания иода в пище в зависимости от характера последней и формы вводимых соединений иода необходимы известные коррективы. Тем не менее сохраняет свое значение общеизвестная схема, подчеркивающая внутреннюю связь между распространением зобатости и потреблением иода.

Гамм иода в сутки	Зона	Школьников с увеличенной щитовидн. железой (%)	Освобожденных по зобу рекрутов (%)
5—15	V. Сильно отягощенный зобный центр, много полных кретинов и идиотов	80—100	15—40
15—25	IV. Зобная область с кретинной дегенерацией средней степени, много полукретинов	50— 80	5—15
25—40	III. Легкая эндемия зоба, кретинизм редок	30— 50	1— 5
40—80	II. Зоб редок, никакого кретинизма (умеренно част базедов зоб)	менее 30	менее 1
80—100	I. Совсем свободная от зоба зона. Кретинизм и базедов зоб совсем отсутствуют	—	—
40	— средний иодный рацион при приеме полноценной соли. Это увеличивает прием иода до отношений, существующих в II—III зонах.		

Приведенные цифры иодного баланса получены методом определения иода по Фелленбергу. Другие авторы сообщали о более высоком в действительности содержании иода в природе.

Новейшие данные Рейта опровергают возражения, сделанные против теории иодной недостаточности, основанные на представлении об иодном излишестве в Данциге и в Голландии. Фишлер указывает, что в большинстве выраженных зобных очагов питьевая вода содержит в среднем 2,5 γ иода на 1 л; в очагах с небольшой эндемией зоба количество иода в воде колеблется в среднем около 10 γ, доходя и до 32 γ. При повышении содержания иода в воде зоб исчезает. Из трех городов с питьевой водой, содержащей 36,3, 69,8 и 89,2 γ на 1 л воды, в первом было 9% зоба, во втором 6% и в третьем зоба совсем не было.

Как мы видим, приведенные данные о содержании иода в воде значительно превосходят цифры Фелленберга, но это расхождение лишь подтверждает правильность указаний, что при определении иода по Фелленбергу происходят потери, и поэтому цифры получаются ниже действительных.

Аналогичные исследования в очагах эндемического зоба в СССР были проведены Милославским и Лось в Марийской области в 1928 г. Исследование 36 проб воды в Звениговском кантоне и в Казани показало колебание в содержании иода от 0,2 до 4 γ в 1 л, причем в 9 пробах иод не был обнаружен. В особенности низки были цифры иода в воде болот. Исследования, проведенные в 1929 г., дополнили картину распределения иода в источниках водопользования по другим кантонам Марийской области. Оказалось, что наибольшее содержание иода имели родники (на 15 источников в среднем 2,24 γ в 1 л), затем реки (на 9 проб в среднем 1,97 γ), далее шахтные колодцы (на 56 проб в среднем 1,54 γ), наконец, болота (на 8 проб в среднем 0,24 γ). Дальнейшие исследования были проведены на Урале. При этих исследованиях применялся метод Гойера (Анциферова) и видоизмененный метод Фелленберга (Милославский и Лось), что следует учесть при сравнительной оценке данных. Милославский и Лось на основании исследования (1930) 58 проб по отдельным пунктам и районам дали следующую сводную таблицу:

№	Районы	Источники				Зобатость (%)
		река	колодец	ключ	в среднем	
		(гамм иода на 1 л)				
1	Алапаевский	1,35	4,0	—	2,23	16,8
2	Петрокаменский	1,86	1,48	1,46	1,60	30,6
3	В. Шайтанский	1,20	2,44	2,5	1,50	42,0
4	Кушвинский	0,59	—	—	0,59	65,8
5	Н. Туринский	0,75	—	—	0,75	49,2
6	Кытлымский	1,86	—	—	1,86	37,0
7	Ленвинский	0,50	1,87	нет	1,06	10,2
8	Кизеловский	3,57	1,25	1,68	2,28	св. нет
	Среднее	1,67	1,80	1,49	1,68	—

Из таблицы хорошо видно, что местности с наименьшим содержанием иода в воде дают наибольшее поражение зобом.

Исследования Анциферовой, проведенные по методу Гойера (12 анализов вод Висимо-Уткинского завода, где зобатость 26,7%), дали несколько более высокие цифры иода в воде (0,43—11,44 γ на 1 л).

Дальнейшие исследования 1931 г. также подтвердили наличие указанных взаимоотношений. Во время нашей экспедиции в Кабардино-Балкарской области в 1933 г. были также проведены исследования содержания иода в воде (Славин). Особые условия водоснабжения Кабардино-Балкарской области были очень благоприятными для изучения роли иодной недостаточности. Реки, берущие начало с ледников Кавказских Альп, являются основными источниками водопользования в населенных пунктах горной, предгорной и равнинной полосы Кабардино-Балкарской области. Родниковая вода имеет значительно меньшее значение, колодцами же начинают пользоваться лишь в равнинной полосе. Значительное распространение зобатости в горной зоне резко уменьшается в предгорной и равнинной зонах. При исследовании воды высокогорной части в разных источниках определено на 1 л 0—0,07 γ, в предгорной зоне 0,11—0,21 γ, в равнинной зоне—0,25; 0,37; 0,42; 0,66; 1,77 γ. Следовательно, по мере обогащения воды иодом уменьшалось распространение зоба. Параллельные исследования (Валединская) показали особенно резкое в горной зоне понижение содержания иода в ткани щитовидных желез, полученных при хирургических операциях по поводу зоба (Николаев).

Приведенные данные далеко не исчерпывают фактических материалов, подтверждающих внутреннюю связь изменений иодного баланса в организме с иодной бедностью биосферы, существующей в определенных географических границах. Приведенные материалы достаточны для того, чтобы положить конец разногласиям в вопросах этиологии эндемического зоба и притти к правильному ее пониманию. Однако возражения, сделанные против теории иодной недостаточности, продолжают владеть умами многих исследователей.

Противники теории иодной недостаточности указывают, что, во-первых, известны очаги эндемического зоба в приморских береговых районах (Данциг, Голландия, Норвегия, Финляндия и др.), в которых, как, например, в Данциге, согласно указаниям Лика количество иода, получаемого населением, достаточное и иод не является специфическим средством против зоба. Во-вторых, приводят данные химических исследований щитовидных желез, показывающие, что ткань зоба в целом содержит нормальное (для здоровой щитовидной железы) или даже большее количество иода. В-третьих, ссылаются на предположение Вегеллина, что недостаток иода как активатора функции щитовидной железы должен давать не гиперплазию, а атрофию ткани щитовидной железы.

По первому возражению возможно двоякое решение вопроса. Если такие очаги существуют, то необходимо найти объяснение указанным исключениям из общего правила; в другом случае может оказаться, что само по себе указание на очаги настоящего эндемического зоба в богато иодированных районах ошибочно. Мы знаем, что условия жизни в широком смысле слова оказывают существенное влияние на характер иодного метаболизма в организме животного. Изучение роли ионов в процессе физиологического возбуждения показывает, что действие того или иного иона зависит не только от абсолютных количеств электролита, но и от степени его диссоциации в зависимости от активной реакции среды, электролитических процессов, от соотношений с другими ионами и других моментов. В отношении иодного метаболизма и действия иода эти факторы сохраняют свое полное значение.

Исследования Фелленберга и в особенности Пфейфера показали, что условия питания и форма вводимых соединений иода оказывают огромное влияние на его усвоение и трансформацию в специфические продукты деятельности щитовидной железы. Его экспериментальные исследования, приведенные с точным учетом количества иода, введенного с пищей, выделенного с экскрементами и задерживающегося в тканях и в щитовидной железе, показывают, что трансформация иода, введенного в виде иодистого калия, сравнительно невелика, биологические же соединения иода (иод растений) усваиваются легче, трансформируются полнее и интенсивнее задерживаются в организме; отмечена резкая разница в задержке иода как тканями, так и железой. Пфейфер приходит к заключению, что находящиеся в растениях биологические соединения иода хорошо и полно резорбируются организмом, в частности тканью щитовидной железы. Отсюда возникает предположение, что «абсолютная» достаточность иода в природе может оказаться «недостаточной» при данных особых условиях.

Вспомним также о неодинаковом содержании иода в растворенном состоянии в воде и в связанном с планктоном или с осадком виде. Это неодинаковое содержание иода в воде, богатой примесями и планктоном, может влиять на поступление иода в продукты питания как растительного, так и животного происхождения.

Исследованиями Пфейфера устанавливаются определенные пределы способности ткани щитовидной железы к трансформации иода. Несомненно, что эта способность к трансформации иода может изменяться в зависимости от различных физиологических и патологических состояний всего организма и самой щитовидной железы. В этом смысле мы понимаем влияние неспецифической интоксикации на организм и щитовидную железу, способствующей усилению нарушений иодного обмена при иодной недостаточности.

Помимо всего сказанного необходимо отметить, что характер эндемий в приморских районах все же недостаточно выяснен. Так, например, в этих очагах (Данциг и др.) отсутствует эндемический кретинизм, и среди описываемых больных (Лик) встречается значительное число случаев настоящей базедовой болезни (Фельдман). Проверочными сравнительными химическими исследованиями установлена иодная недостаточность в зобных очагах Норвегии, Голландии и в других отдельных районах (Рейт, Фишлер и др.), несмотря на близость моря. Это стало очевидным после того, как был произведен тщательный учет содержания иода в воде, продуктах, в воздухе при ветрах разного направления. Кроме того, встречаются очаговые заболевания щитовидной железы своеобразной природы (болезнь Чагаса в Бразилии и других частях Южной Америки), которые могут ошибочно приниматься за эндемический зоб. Среди отдельных групп населения (в закрытых учебных заведениях, в воинских частях и т. д.) бывают массовые увеличения щитовидных желез временного характера с неясной этиологией.

Таким массовым увеличениям щитовидной железы нередко предшествуют эпидемии гриппа, дефекты в питании и другие факторы, не имеющие постоянного характера.

Далее известно, что отдельные врачи не проводят особых различий между эндемическим и базедовым зобом, что также вносит путаницу в вопросы изучения зоба. Это обстоятельство приходится принимать во внимание тогда, когда встречаешься с указаниями о наличии очагов эндемического зоба в условиях «иодного излишества» в природе. Но во всяком случае, если такого рода очаги и существуют, это еще не является веским аргументом против каузального значения иодной недостаточности в развитии струмозной гиперплазии как фазы в заболевании эндемическим зобом, так как эти исключения могут быть объяснены на основе современных данных физиологии и биологии.

Второе возражение против теории иодной недостаточности скорее говорит в ее пользу, так как по исследованиям Шпатца, Янсена и Роберта в Верхней Баварии ткань щитовидной железы в среднем содержит иода 9,39 мг% в норме (на единицу веса) и 4,87 мг%—при зобе, т. е. имеет место уменьшение содержания иода, хотя щитовидные железы в целом содержат 3,34 мг%, а зобы—6,75 мг% иода, т. е. в 2 раза больше. Необходимо, однако, при этом иметь в виду распространенность иодного лечения зоба и предоперационной иодной подготовки, которая значительно повышает содержание иода в ткани щитовидной железы. Это с убедительностью показано А. Кохером (на основании изучения 256 зобов и 8 нормальных желез). Если при узловом зобе у нелеченных иодом он находил 0,91 мг во всем зобе и 0,025 на 1 г вещества, то у леченных иодом он нашел иода в зобе 8,66 мг и 0,122 на 1 г железы. То же при базедовой болезни: у нелеченных соответствующие цифры 5,87 и 0,166 и у леченных—24,20 и 0,338. В зависимости от изменений железы в процессе терапевтического лечения и формы зоба были получены неодинаковые цифры.

В Государственном институте экспериментальной эндокринологии также проводятся (Валединская) наблюдения над оперативным материалом (Николаев); отмечено резкое увеличение содержания иода в щитовидной железе у леченных иодом базедовых больных.

В Кабардино-Балкарской области был собран значительный материал от оперированных мной больных. Исследование (Валединская) удаленных зобов на содержание иода показало резко сниженные по сравнению с нормой цифры. Замечательно, что наименьшие цифры иода (8 и 20 мг%) были определены в железах от больных, живущих в высокогорной зоне, т. е. в местности, наименее иодированной (по данным исследования воды). В предгорной и равнинной зоне содержание иода в ткани зоба повышалось до 40 и даже до 65 мг% (в равнинной зоне), причем в одном случае, где проводилась предварительная иодная терапия, определено более высокое содержание иода в ткани зоба (130 мг%). Следовательно, нашей экспедицией получено в условиях одного из нетронутых иодной терапией эндемических районов резкое понижение содержания иода в ткани щитовидной железы при зобе[1].

Заметим, что и исследование крови больных с зобом обнаруживает также снижение содержания иода; в целом в организме констатируется иодная бедность, связанная с недостатком иода в окружающей человека природе. Приходим к заключению, что второе возражение против теории иодной недостаточности так же мало обосновано, как и первое.

Остановимся на последнем возражении Вегеллина, подкрепленном экспериментами Гельвига. Опыты Гельвига находятся в противоречии с экспериментальными исследованиями, проведенными Танабэ под руководством Ашофа.

Тем не менее нельзя пройти мимо факта атрофии щитовидной железы у крыс при кормлении ячменем и дестиллированной водой в условиях свободной от зоба местности. Иодная недостаточность в этой серии опытов достигалась дачей бедного иодом ячменя; опыты проведены в условиях крайней неполноценности питания (в частности, известного авитаминоза), и поэтому атрофия железы могла зависеть от этих неучтенных в опыте моментов.

Выявилась необходимость поставить проверку предположений Вегеллина и опытов Гельвига с внесением известных коррективов в методику. Эта задача была выполнена нами в совместной экспериментальной работе с Лебедевой. В первой серии опытов крысы получали один ячмень и дестиллированную воду. Во второй серии опытов мыши получали ячмень и воду из зобного очага. Вторая контрольная серия опытов отличалась только тем, что к дестиллированной воде был прибавлен иод в количестве 1:10 000 000. Крысы и мыши были убиты через 2 месяца. Железы измерены и после соответствующей обработки изучены гистологически с измерением размеров фолликулов и высоты эпителия. Слабые явления атрофии были констатированы в обеих сериях опытов, но различие касалось размеров фолликулов, а именно—в основных опытах размеры фолликулов достигали

---

[1] С 1934 г. в Кабардино-Балкарской автономной области начата иодная профилактика, что должно сказаться на содержании иода и в природе и в ткани щитовидной железы.

246—375 μ, в контрольной же серии фолликулы оставались нормальными: 30—80 μ. Если в обеих сериях опытов у животных через указанные сроки и обнаруживаются явления атрофии щитовидной железы независимо от того, добавляется иод или нет, то это показывает, что здесь дело не в иоде.

Создавая экспериментальную иодную недостаточность при данных условиях эксперимента, искусственно создают неполноценность питания, которой возможно объяснить атрофические изменения. Таким образом, опыты показали неправильность выводов Гельвига в отношении роли иодной недостаточности и, следовательно, недоказанность третьего возражения.

С другой стороны, несмотря на несовершенство методики и известную ее нефизиологичность все же в первой серии опытов микроскопическая картина чрезвычайно ярко напоминала типичный макрофолликулярный диффузный коллоидный зоб; во второй же серии опытов (с иодом) таких изменений не было. В этом отношении результаты наших опытов полностью совпадают с опытами Танабэ.

Между всеми данными, приведенными выше в обоснование этиологического значения в происхождении эндемического зоба иодной недостаточности в природе, и практикой борьбы с зобом путем иодной профилактики никаких расхождений нет. Тот факт, что иод в ряде случаев не приносит никакой пользы при лечении зоба, может зависеть от стадии, формы и характера зоба, когда рассчитывать на успех нельзя, так как лечение теряет характер этиологического из-за развития целого ряда новых симптомов и изменений в результате действия новых возникших в процессе развития зоба факторов и связанных с этим патологических процессов.

Заканчивая этим разбор возражений против теории иодной недостаточности, мы приходим к признанию, что ни одно из рассмотренных возражений не опровергает выдвинутых Шатэном положений и основные элементы его теории остаются непоколебленными.

Изучение вопроса показывает, что теория иодной недостаточности изложена самим Шатэном в основном как научная теория правильно. Не подлежит сомнению, что эта теория, построенная на основе большого обобщенного материала, была впоследствии вульгаризирована и как таковая подвергалась критике.

Роль инфекционно-токсических факторов. Еще Шатэн указывал на значение социально-бытовых условий в этиологии эндемического зоба. Антисанитарное состояние жилищ, плохое питание, плохие санитарные качества питьевой воды—вот основные моменты, связанные с увеличением инфекционно-токсических влияний на организм человека, которые Шатэн назвал «добавочными причинами» эндемического зоба. К сожалению, однако, эти указания Шатэна забыты и многим остаются неизвестными, иначе трудно объяснить досадную ошибку, которую мы встречаем даже у такого крупного исследователя зобной проблемы, каковым является Мак Каррисон. Он пишет: «Многие считают недостаточность иода единственной причиной эндемического зоба».

Более чем 25-летний труд Мак Каррисона был направлен к утверждению значения инфекционно-токсических влияний и к открытию положительного токсического возбудителя, действующего через желудочно-кишечный тракт. В существовании подобного возбудителя Мак Каррисон не сомневается, хотя все его попытки, как и попытки многих других исследователей, найти специфический возбудитель зоба в воде, в ткани зоба, в крови, в фекальных массах больных зобом и т. д. остались безуспешными. Это, однако, еще не дает оснований для отрицания его теории, тем более что она пользуется популярностью и имеет последователей (у нас —Савич и др.). На последней международной конференции (1933) Мак Каррисон выставил чрезвычайно большое количество этиологических факторов эндемического зоба, могущих комбинироваться в разнообразные комплексы. Он отнюдь не отрицает значения иодной недостаточности, которая занимает определенное место среди множества условий, способствующих развитию зоба; при этом его теория в последнее время все более и более отражает кондициональное направление, и специфический ведущий фактор эндемического зоба становится равнозначным другим факторам.

Фактические наблюдения Мак Каррисона представляют чрезвычайно большой интерес и по нашему мнению с успехом могут быть использованы в качестве подтверждающих значение условий, способствующих усилению струмогенного действия иодной недостаточности. В опытах на голубях, получавших одинаковую пищу, но живущих в двух этажах клеток, разделенных лишь сеткой, через которую все экскременты с верхнего этажа попадали в нижний этаж, было констатировано бо́льшее увеличение щитовидной железы у голубей нижнего этажа (средний вес железы 132 мг), чем у голубей верхнего этажа (90 мг). Интересно, что при удалении деревянного пола у клеток нижнего этажа, когда полом для клеток служила земля, особой разницы в размерах железы у голубей уже не наблюдалось. Мак Каррисон связывает это с влиянием иода почвы. В опытах на козах в условиях бедной иодом местности был получен зоб лишь у животных, находившихся в антисанитарных условиях на привязи в одном загоне. Профилактическое значение иода в почве объяснялось при этом антисептическим его действием в самой почве и в организме. Точно так же было отмечено влияние характера пищи на увеличение щитовидной железы, что нашло подтверждение в работах многих авторов (Меланби, Маринэ, Танабэ, Гельвиг, Николаев и Лебедева). Избыток масла, жирных кислот, избыток извести позволял получать экспериментально явления гиперплазии ткани щитовидной железы, предупреждаемые увеличенным введением иода. Опыты Мак Каррисона, поставленные на молодых людях от 18 до 22 лет в 1906—1909 гг., были проведены в местности с крайне бедной иодом почвой, но при условии получения питьевой воды из богатого иодом источника. При одинаковой пище каждый получал 2 раза в день около 170 г жидкости с взвесью, полученной из сильно загрязненной воды, взятой из речки, протекающей через пораженные зобом селения. Из 36 человек, принимавших указанную взвесь в некипяченом виде, у 21 человека изменений в размерах щитовидной железы не получилось, у 10 же человек отмечено образование зоба через 10—15 дней, который через 25—30 дней начинал уменьшаться, и в течение последующего времени опыта (6 месяцев) в ряде случаев увеличение железы пропадало. В 5 случаях увеличение железы было весьма кратковременным. В 31 случае у людей, употреблявших взвесь в кипяченом виде, увеличения щитовидной железы не наблюдалось. Получив эти результаты, Мак Каррисон, однако, отмечает, что фильтрация воды через беркенфельдовский фильтр и кипячение не дают все же полной гарантии против заболевания, если самым тщательным образом не будет исключена возможность инфекции из почвы (на основании опытов на козах). Из приведенных опытов мы видим, что характер получаемого зоба все же не особенно сильно напоминает эндемический зоб и по своему течению имеет скорее сходство с инфекционно-токсическими тиреоидитами. Об этом говорят также указания на наличие некоторых субъективных симптомов в строго определенные сроки вскоре после начала опыта. Тот факт, что неспецифическая бактериальная интоксикация может привести к изменениям в щитовидной железе, достаточно хорошо известен (де Кервен и др.).

Аналогичные опыты были поставлены на рыбах, находившихся в последовательно сообщающихся аквариумах с увеличивающимся загрязнением (Маринэ, Ленгардт, Гайлорд), причем Мак Каррисон обращает особенное внимание на то, что в этих опытах при прибавлении к воде сулемы или мышьяка получается одинаковое уменьшение железы, как и при прибавлении иода. Однако Маринэ, ставивший такие же опыты, главное значение придает недостатку иода. Мак Каррисон в опытах, поставленных на козах, собаках и крысах с фильтратом эмульсии из фекальных масс больных зобом людей или выделенных культур анаэробных бактерий, получил образование экспериментального зоба. Последний был у потомства крыс наряду с отдельными случаями экспериментального «кретинизма» и поражения паращитовидных желез.

В опытах Сасаки с кормлением крыс вареным рисом, смешанным с фекальными массами, наблюдалось лишь умеренное увеличение щитовидной железы; последнее отсутствовало при добавлении иодистого калия или тиреоидина. Замечу, что в наших опытах, поставленных совместно с Лебедевой в очаге эндемического зоба (в Златоусте), мы наблюдали более значительное увеличение щитовидной железы у крыс при условии загрязнения пищи фекальными массами, однако, и у крыс, получавших доброкачественную пищу, был тоже получен экспериментальный зоб. Мак Каррисон указывает на огромное терапевтическое значение кишечной антисептики при зобе. Употребление салола, тимола, бензонафтола и изменение кишечной флоры (на что обращал в свое время внимание еще Боткин) с помощью болгарской палочки давало в его опытах благоприятные результаты. Вайтон и др. отмечали лучший терапевтический эффект при смешанном лечении иодом и указанными антисептическими средствами.

В конечном счете и сам Мак Каррисон признает, что благоприятные условия для развития зоба создаются тогда, когда имеются одновременно недостаточность иода и желудочно-кишечная инфекция. Поэтому профилактика зоба должна быть направлена в очагах эндемии к улучшению санитарно-гигиенических условий, к созданию снабжения чистой и защищенной от загрязнения воды, к подбору правильного пищевого баланса с достаточным содержанием иода и к проведению кишечной дезинфекции. Мы видим в этих указаниях по существу все то, что было хорошо известно еще и Шатэну и что почти не нуждается теперь в доказательствах, но на что необходимо обращать особенно большое внимание при изучении различных очагов эндемического зоба с целью организации борьбы с зобом. Действительно, наш опыт изучения эндемических очагов в СССР под этим углом зрения дал вместе с тем ценные материалы для изучения этиологии и патогенеза эндемического зоба.

Изучая зоб в Узбекистане в 1930 г., когда старый быт колониальной в прошлом страны давал все еще о себе знать, мы с особой яркостью выявили влияние социально-бытовых условий на частоту зоба и степень выражения эндемии.

Обследование школьников в старой части города Самарканда, где жилища имели тип кишлачных кибиток, где вода арыков и хаузов загрязнялась нечистотами, где имела место чрезвычайная скученность малокультурного населения, показало значительную заболеваемость зобом. Наоборот, в новой части города, построенной по европейскому типу, богатой зелеными насаждениями, с лучшим состоянием воднопитьевого хозяйства и с более высокой культурой, заболеваемость зобом была значительно меньшей. Замечательно, что при сравнении заболеваемости зобом частота слабых увеличений железы была близкой для обоих полов как в старой (45,5% у мальчиков и 44% у девочек), так и в новой части города (соответственно 35,8% и 47,3%), тогда как частота выраженного зоба III и IV степени уже резко различна: в старом городе мы имели 24,8% зоба у мальчиков и 28,5% у девочек, в новом же городе—только 4,4% у мальчиков и 10,3% у девочек (рис. 178а).

Расовые моменты в этих случаях не играли роли, в то время как характер источников водоснабжения оказывал несомненное влияние на частоту зоба, что видно из представленной диаграммы (из работы Николаева и Сахарова) (рис. 178б).

Несомненно, что в целом культурность населения оказывает влияние на заболеваемость зобом. Насколько в этом отношении велико значение

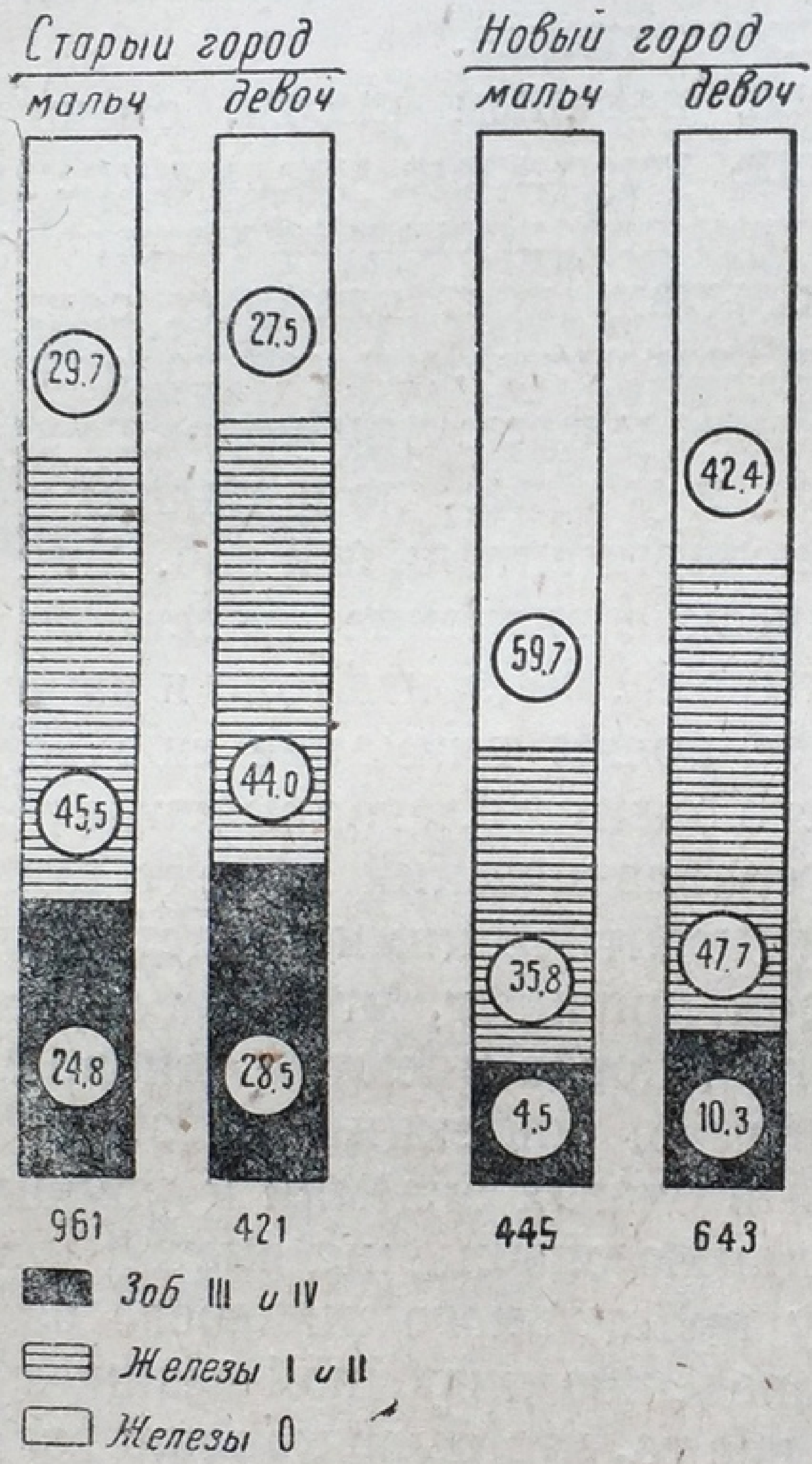


Рис. 178а. Процент распределения нормальных незначительно увеличенных желез и зобов среди школьников старой и новой части г. Самарканда.

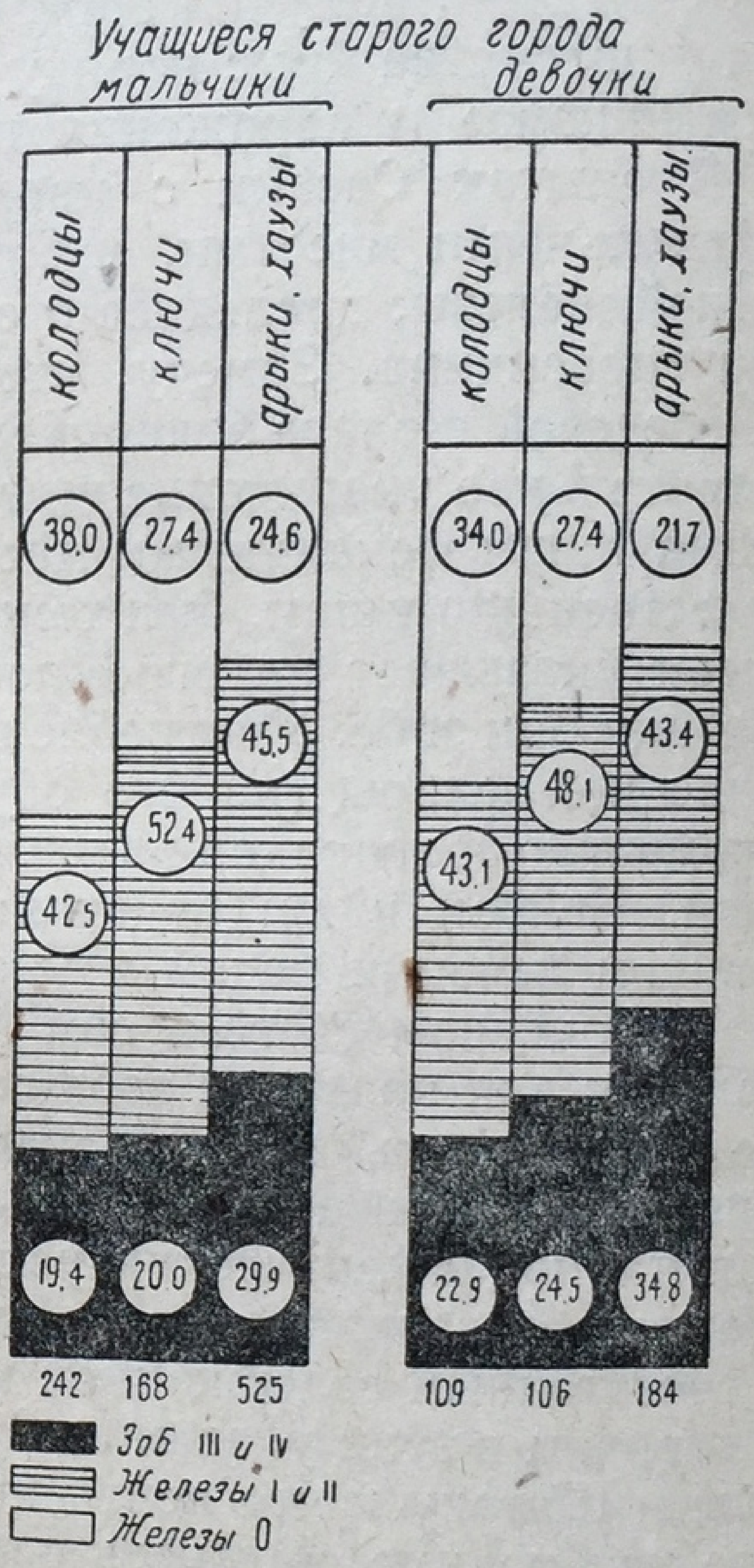


Рис. 178б. Процент поражения зобом и питьевая вода.

новой советской культуры, показывает факт уменьшения зобатости в старом городе Самарканде у узбеков и таджиков в семьях рабочих и служащих, которые сами недавно были дехканами и мелкими кустарями и успели выдвинуться на новый путь культурного развития (рис. 179). Надо думать, что и колхозники дадут понижение заболеваемости зобом.

Убедительные данные в пользу значения влияния социально-бытовых условий и санитарного состояния местности и питьевой воды на частоту и проявление зоба были получены нами и в других очагах эндемического зоба (Южный Урал, Ойротия, верховья р. Волги, район Вологды, Кабарда и Балкария).

При всем том значении, которое мы придаем инфекционно-токсическим факторам в этиологии эндемического зоба, мы отнюдь не склонны придавать этим факторам специфическое значение. В действительности в высокогорной части Балкарии в аулах, снабжаемых водой ледникового и частью родникового происхождения, вода оказалась превосходного качества в санитарном отношении (Славин). Таковой она была, несомненно, и раньше, и тем не менее в этих же аулах, с крайне еще низкой, впрочем, общей и санитарной культурой, процветал узловой зоб.

Представленная диаграмма прекрасно иллюстрирует сказанное, и нам не надо ссылаться на Мак Каррисона, который всю разницу заболеваемости англичан и туземцев в Гималаях сводил к разнице в инфекции кишечника, а методы борьбы с зобом—к кишечной антисептике и перемене источников водоснабжения. Из приведенных мною примеров видно, что надо менять не только источники водоснабжения, но прежде всего источники, порождающие классовые различия и столь неодинаковые условия жизни, которые создавались в прошлом в колониях царской России. Мы видели теперь в новом Самарканде учащихся техникумов и новую национальную молодежь с резким падением заболеваемости зобом.

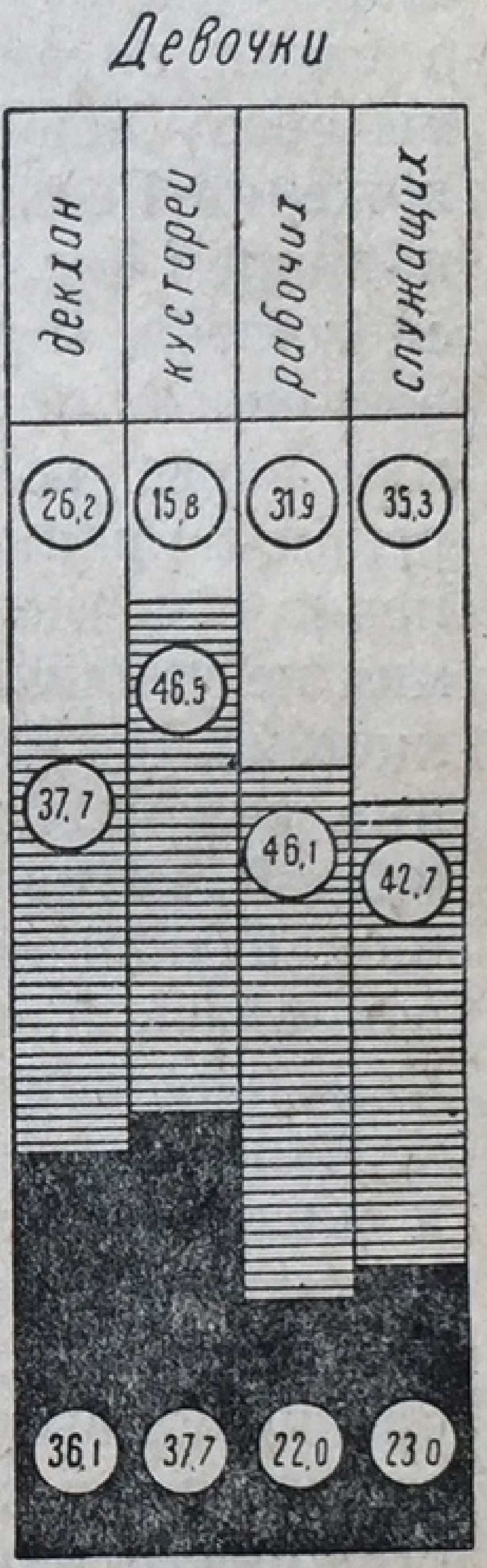


Рис. 179. Процент поражения зобом в старом Самарканде.

Что касается механизма действия неспецифических инфекционно-токсических факторов, то возможны обычные предположения о роли понижения устойчивости всего организма по отношению к тем или иным влияниям, о роли интоксикации вегетативной нервной системы и нарушения ее трофической функции, о действии на ткань самой щитовидной железы, на трансформационную ее функцию в отношении иода и т. д. Все эти вопросы нуждаются в изучении, так как роль указанных факторов может претерпевать значительные изменения в процессе развития зоба, начиная с первых стадий его патогенеза.

Роль кальция. В последние годы многие исследователи обращают внимание на роль извести в этиологии эндемического зоба, а некоторые даже приписывают ей ведущее значение в происхождении зоба. Развитие зоба связывают с избыточным поступлением с питьевой водой кальция. У нас указанную точку зрения поддерживает Шварцман, который в противоположность многим другим отмечает при этом необязательность связи географического распространения зоба с какими-либо определенными геологическими эпохами. В старой гидрометаллической теории Бирхера кальцию было отведено главное место.

Ашоф, Арндт и др. указывают на значение одновременного действия иодной недостаточности и кальция.

В качестве подтверждения глубокой связи между действием солей кальция и развитием зоба приводят экспериментальные данные Мак Каррисона, Танабэ, Гельвига. Эти авторы отмечали большее развитие экспериментального зоба при пище, богатой известью. Так, Мак Каррисон, прибавляя к обычной пище известь, получал у крыс и голубей увеличение щитовидной железы с накоплением коллоида в фолликулах. Танабэ, комбинируя экспериментальную иодную недостаточность с действием кальция, получал резкое увеличение щитовидной железы, но уже с картиной паренхиматозной гиперплазии. Гельвиг, поставивший аналогичные Танабэ проверочные эксперименты в условиях свободной от зоба местности, также получил зоб и пришел к заключению, что кальций является связанным с зобом положительным этиологическим фактором. Гельвиг считал, что степень увеличения щитовидной железы, как выражение различной силы ее реакции на один и тот же собственный положительный фактор, зависит также от различных условий, к каковым принадлежит наличие или отсутствие иодной недостаточности.

Не подлежит сомнению, что требуется большая осторожность в оценке получаемых данных. Увеличение щитовидной железы, наступающее в условиях эндемического очага, может представлять существенные отличия от аналогичных по форме увеличений, получаемых экспериментально при действии группы разнородных или отдельных факторов. Значение проведенного эксперимента для решения вопросов этиологии эндемического зоба может быть наиболее правильно оценено только при многостороннем изучении проблемы зоба. Рассматривая фактические данные о связи эндемического зоба с избыточным действием солей кальция, мы сразу встречаемся с фактами, опровергающими высказанные предположения Гельвига. Существуют обширные территории, характеризуемые наличием богатой солями извести почвы и пород, свободные от эндемического зоба. В ряде же альпийских районов и в других лично нами изученных очагах поражения зобом мы встречаем гранитные и гнейсовые породы или горы, покрытые вечными снегами и ледниками, дающие начало рекам с крайне низким содержанием солей, в частности кальция. Постепенно с удалением от истоков вода обогащается солями, зобная же эндемия не усиливается, а ослабевает. Это явление наблюдалось мной в Узбекистане, на Алтае, в Кабарде и Балкарии. Там мы изучали многочисленные очаги эндемического зоба, где население пользуется чрезвычайно мягкой, нередко почти дестиллированной водой ледникового происхождения, бедной солями. Жесткость воды в нескольких селениях Балкарии равнялась например 1,7—1,8° (Славин).

К изучению роли кальция в этиологии эндемического зоба мы подходили, учитывая его биологическое значение в процессах развития и жизнедеятельности организма, в частности для функции и развития нервно-эндокринной системы. Соглашаясь с мнением Вейля, что физико-химические условия среды и состояние нервной системы играют в жизни организма выдающуюся роль для развития эндемического зоба, учитывая тесную связь эндокринной и нервной систем, мы, встав на путь многостороннего изучения проблемы зоба и экспериментальной проверки наших представлений об его сущности, поставили своей задачей подойти к объяснению различий в характере зоба в разных географических районах с вышеуказанной точки зрения. Наряду с кальцием было уделено внимание и физиологическому (для большинства биологических объектов) антагонисту последнего—калию.

О роли кальция и калия в патогенезе эндемического зоба мы на основе литературных данных о биологическом значении катионов и на основе работ Института экспериментальной биологии (проф. Кольцова, Румянцева и др.) и, в частности, на основе наших работ (на изолированной слюнной железе) по изучению роли ионов в процессах возбуждения эффекторных элементов могли вывести ряд предположений, в частности, о влиянии солей на развитие разных патогистологических форм зоба. Нас заинтересовал вопрос о том, почему менее зрелый микрофолликулярный зоб част, например, в альпийских очагах, тогда как более зрелый макрофолликулярный зоб чаще встречается в долинах. На основании общих биологических предпосылок можно было подозревать наличие внутренней связи между фактом более частого микрофолликулярного и паренхиматозного строения щитовидной железы и зоба в высокогорных альпийских областях, где как правило питьевая вода оказывается слабо минерализованной. Такую же внутреннюю связь мы могли предположить между фактом большей частоты более зрелого макрофолликулярного строения щитовидной железы в долинах, где вода тех же рек оказывается уже более минерализованной, т. е. более богатой солями как активными биологическими факторами среды, могущими влиять на определенные закономерности в развитии организма. Обращая внимание на эту сторону связи и отношений организма и среды, мы должны ограничиться лишь рассмотрением процессов развития нормальной щитовидной железы или диффузного ее увеличения при эндемическом зобе.

Возникла необходимость экспериментальной проверки высказанных предположений. Эта задача поставлена была нами в работе о влиянии солей калия и кальция на щитовидную железу и получила определенное разрешение (Николаев и Лебедева). Наши предположения оправдались, так как были получены ожидаемые изменения щитовидной железы. Изучаемые два биологических раздражителя вызвали специфически отличные изменения в строении щитовидной железы (при прочих равных условиях эксперимента на развивающихся молодых животных) и экспериментального зоба, в частности, при экспериментальной иодной недостаточности. Самостоятельное изменение отношений ионного коэфициента $\frac{\mathrm{Na, K}}{\mathrm{Ca}}$ вызывает в случае относительного преобладания кальция резкую (в особенности при условии иодной недостаточности) гиперплазию и гиперфункцию железы с образованием высокого эпителия и продукцией бледно окрашиваемого коллоида, разжижение и увеличение оттока коллоида. В случае же преобладания калия гиперплазия выражена слабее, клетки менее диференцированы, крупные, кубической формы, фолликулы же мелкие, бедны коллоидом или же пустые и по своему строению напоминают эмбриональную ткань или микрофолликулярный паренхиматозный зоб. Здесь имело место не столько увеличение оттока, сколько чрезвычайно вялое образование коллоида.

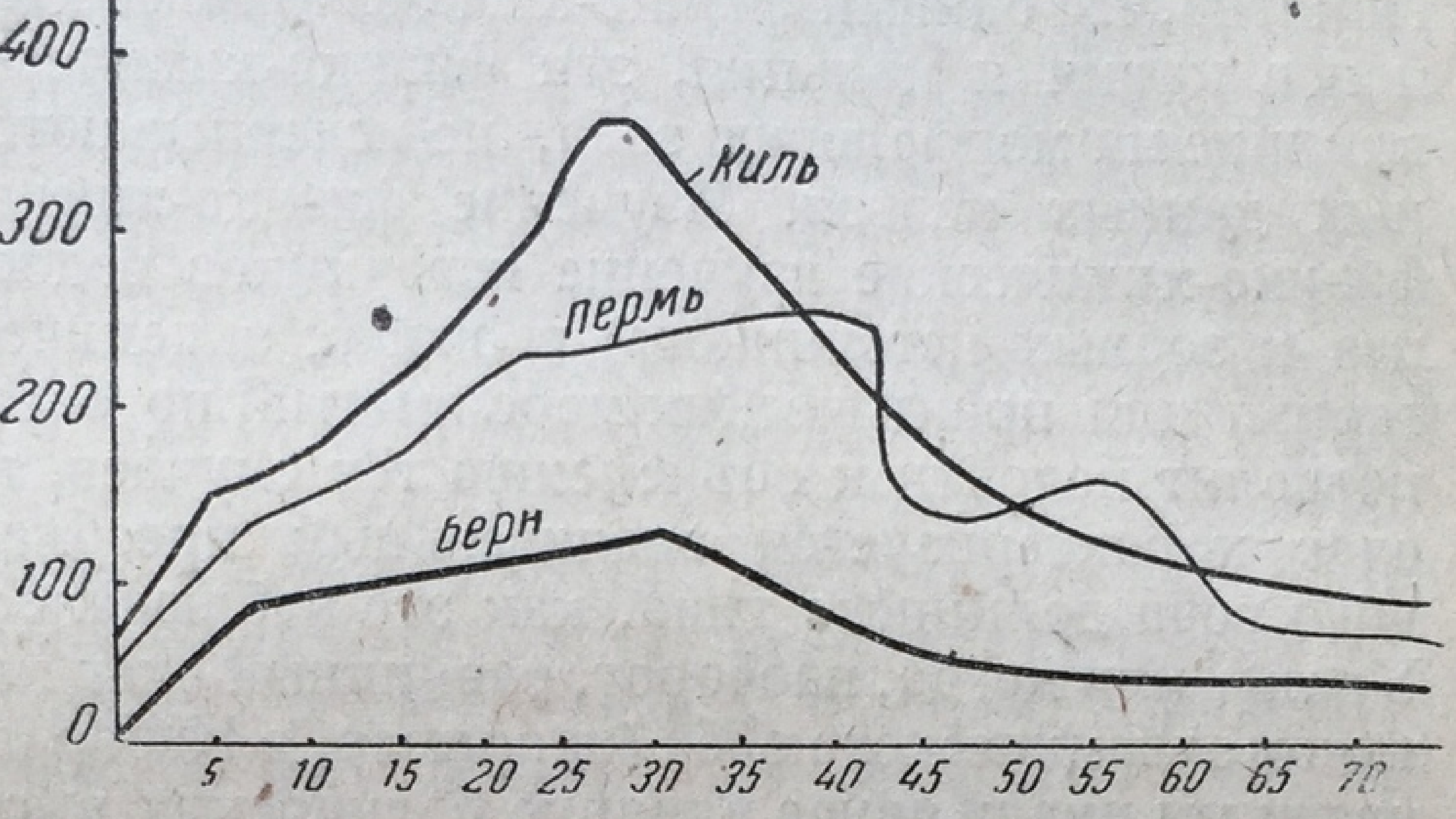


Рис. 180. Размеры фолликулов щитовидной железы в микронах в горной, надгорной и равнинных областях (по возрастам).

В целом увеличение зоба в большей степени при этом происходит при условии избытка кальция, как это было установлено Мак Каррисоном, Танабэ, Гельвигом и нами. На размеры зоба кальций оказывает значительное влияние, и, следовательно, теоретически мы можем ожидать такого положения, когда эндемия большей силы по своей распространенности среди данной популяции может в известных условиях (недостаток солей) характеризоваться сравнительно небольшими размерами зоба, хотя вторичные изменения зоба и осложнения могут быть частыми. Хорошо известен факт, что паренхиматозный зоб не достигает таких больших размеров, как коллоидный. Другими словами, степень распространения зоба и его величина могут итти непараллельно, что подтверждают наши наблюдения. По материалам наших экспедиций в Средней Азии, например в Ак-Дарьинском районе под Самаркандом в кишлаке Дагбит, размеры зоба у больных невелики, хотя зоб и более распространен и чаще сопровождается кретинизмом, чем в Коканде и в особенности в Курган-Тюбе, где зобы достигают значительно бо́льших размеров, но распространение зобатости меньшее. То же наблюдали мы и в Кабардино-Балкарской области, где несмотря на меньшее распространение зоба в равнинной части, чем в предгорной, в первой мы имели в своем оперативном материале более крупные зобы.

Сопоставляя картину микрофолликулярного альпийского зоба и зоба новорожденных с микрофолликулярным экспериментальным зобом (иодная недостаточность+калий), мы должны согласиться с Ашофом, что эти формы являются менее зрелыми. Этот взгляд благодаря нашим экспериментам, поставленным на молодых крысах, получает свое частичное физико-химическое объяснение, поскольку устанавливается роль указанных катионов для развития щитовидной железы и процессов гиперплазии. Понятно, что одними физико-химическими факторами, как и соотношениями ионов калия и кальция, эти физико-химические условия, оказывающие влияние на морфологию зоба, не исчерпываются, но пройти мимо указанных данных нельзя. Изучение физико-химических условий (например, физико-химическое изучение источников водоснабжения, «зобных колодцев и зобных источников») в очагах эндемического зоба может дать материал для практических мероприятий по борьбе с зобом и, кроме того, позволит подойти к объяснению тех случаев, когда горный эндемический очаг характеризуется значительным преобладанием макрофолликулярного зоба долинного типа, как это наблюдалось нами, например, на юге Урала, или когда, наоборот, равнинный очаг характеризуется альпийским типом эндемического зоба (например, в Кабарде в предгорной и равнинной части мы имели явное влияние балкарских высокогорных условий).

Принимая во внимание все вышесказанное, мы должны рассматривать значение солей извести в качестве одного из условий при действии ведущего этиологического фактора эндемического зоба. Но в патогенезе зоба кальцию может принадлежать существенная роль в происхождении некоторых особенностей течения. Еще де Кервен указывал на разную гистологическую структуру и клинические проявления зоба разных географических районов. Мак Каррисон также не сомневается, что это различие зависит от высоты, почвы, жесткости и бактериальной флоры воды, общественной и личной гигиены и от различия состава и качества продуктов питания и пищевого рациона. В этом многообразии факторов нам удалось выделить ведущий момент, определяющий две основные формы строения зоба, связанные в своем развитии.

Кальций и калий играют в числе физико-химических факторов, повидимому, существенную роль в развитии нормальной щитовидной железы (переход от эмбрионального типа к зрелому) и в различных случаях—основных микроскопических форм эндемического зоба (микро- и макрофолликулярных, коллоидных и паренхиматозных, менее и более зрелых).

При объяснении причины основных различий в микроскопическом строении щитовидных желез в большинстве высокогорных и низменных районов следует считаться с общей относительной солевой бедностью окружающей человека среды (питьевая вода, овощи и т. д.) в альпийских районах как биологическим фактором, оказывающим влияние на развитие организма в целом и, в частности, на его системы органов и тканей. Тот факт, что эмбриональный тип ткани щитовидной железы сохраняется дольше в высокогорных районах по сравнению с низменностью, может быть вполне удовлетворительно объяснен на основе сказанного о роли солей как активных и необходимых биологических раздражителей.

В механизме возникновения описанных форм строения щитовидной железы изменения в соотношении калия и кальция в щитовидной железе, естественно, могут быть экзо- и эндогенного происхождения в зависимости от многих самостоятельных факторов.

Резюмируем основные положения нашей руководящей этиологической теории эндемического зоба. Иодная недостаточность в определенных географических районах и неразрывно и необходимо связанные с нею нарушения иодного обмена в организме являются специфическим этиологическим фактором, определяющим наиболее существенную фазу в патогенезе эндемического зоба—фазу специфической зобной эндемической гиперплазии щитовидной железы. Социально-бытовые условия играют решающую роль в явлении массового заболевания эндемическим зобом при определенном состоянии биосферы (недостаток иода) в известных географических границах.

Действие ведущего этиологического фактора эндемического зоба реализуется при меняющихся взаимоотношениях условий среды в широком смысле слова, среди которых выявляются факторы, внутренне необходимо связанные с развитием различных фаз патологического процесса. Пол, возраст, наследственное предрасположение к зобу или устойчивость организма, неспецифическая интоксикация различного происхождения (продукты распада животного и растительного происхождения, бактериальные токсикозы из кишечника, интоксикация, связанная с сопутствующими заболеваниями, например, малярия, глисты и т. д.), связанная преимущественно с санитарно-гигиеническими моментами, материальным благосостоянием и культурой населения, питание—вот те основные факторы, значение которых является наиболее существенным и наиболее изученным.

Устанавливаемые закономерности развития эндемического зоба заставляют отвергнуть специфическую инфекционную природу этого заболевания. Теория иодной недостаточности Шатэна должна, следовательно, быть признана правильной и положена в основу современной этиологической теории эндемического зоба и представлений об его сущности и методах противозобной борьбы.

Патологическая анатомия щитовидной железы при эндемическом зобе

См. главу «Патологическая анатомия».

Клиника

Решение вопроса о патологическом значении увеличенной щитовидной железы в условиях эндемической по зобу местности во многих случаях не представляет затруднений. Однако нередко ни клинические, ни лабораторные исследования не дают каких-либо указаний на заболевание организма в целом несмотря на морфологические признаки значительного увеличения щитовидной железы. В особенности же велики трудности в распознавании тех начальных форм зоба, которые впоследствии не исчезают и приобретают выраженное патологическое значение. Несоответствие между внешними признаками зоба и функциональными расстройствами увеличивает указанные затруднения. Понятие о зобе, данное в начале этой главы, как и материалы по этиологии и патологической анатомии зоба, показывает, что чисто морфологическое определение зоба недостаточно.

Введенный Гунцикером термин «большая щитовидная железа» подчеркивает, что в очагах эндемического зоба диффузное увеличение железы и общее поднятие кривой веса щитовидной железы рассматриваются как выражение физиологической реакции всего организма в данных особых условиях среды. При этом организм во всем многообразии его жизненных проявлений может и не выходить за пределы нормы, он как бы компенсирует возникающие нарушения обмена. Но то, что для одного географического района не имеет патологического значения, то в местности, сво-

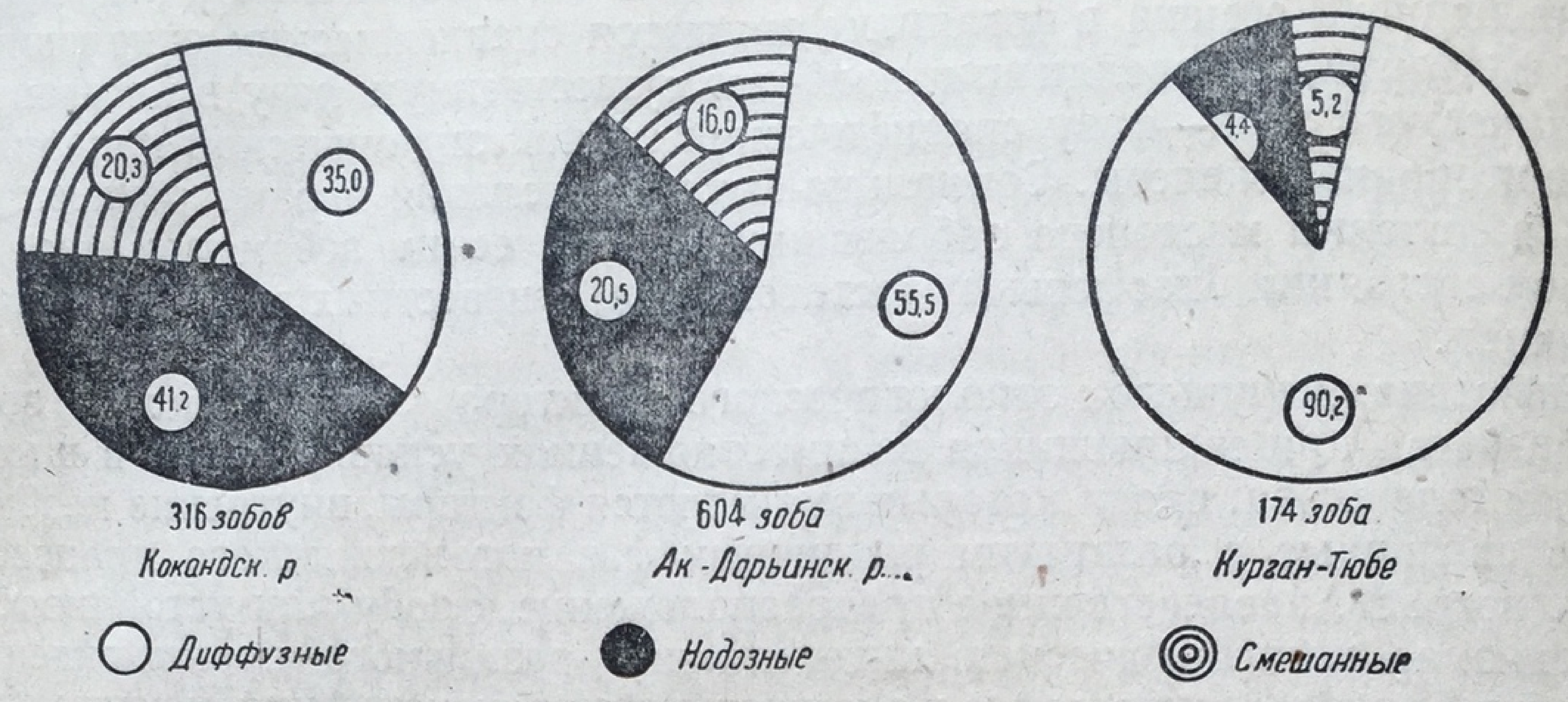


Рис. 181. Процентное распределение зобов по характеру.

бодной от эндемического зоба, может оказаться болезнью, поэтому так мало обоснованы попытки дать схематическое разделение по морфологическим признакам нормальных и патологических диффузных увеличений щитовидной железы. В каждом отдельном случае этот вопрос может быть достаточно верно разрешен, необходимо лишь руководствоваться наиболее полным знанием анамнеза больного, его клиническим изучением, знакомством с симптоматологией и течением эндемического зоба как заболевания всего организма. Так как вопросы о времени развития заболевания зобом, о значении пола уже рассмотрены, перейдем к клиническим классификациям зоба и к описанию местных и общих симптомов заболевания.

Различают три основные группы: разлитые, узловые и смешанные зобы. По функциональным проявлениям все они могут быть эутиреоидными, гипертиреоидными и гипотиреоидными. Нередко выделяют четвертую группу—дистиреоидные зобы, при которых изменения функции щитовидной железы дают особенно резко выраженную пестроту в симптомах гипер- и гипотиреоза. Несомненно, что в каждом случае патологических изменений щитовидной железы имеют место не только количественные, но и качественные изменения ее функции. Поэтому, выделяя группу дистиреозов, не следует забывать об относительном значении указанной классификации, основывающейся на определении ведущих функциональных расстройств и симптомов заболевания организма. Явления «тиреотоксикоза», выраженного то в большей, то в меньшей мере, повидимому, имеют место во всех остальных группах зоба. Следовательно, патологические процессы, разыгрывающиеся в щитовидной железе при зобе, становятся новой причиной последующих изменений в организме. Функциональные

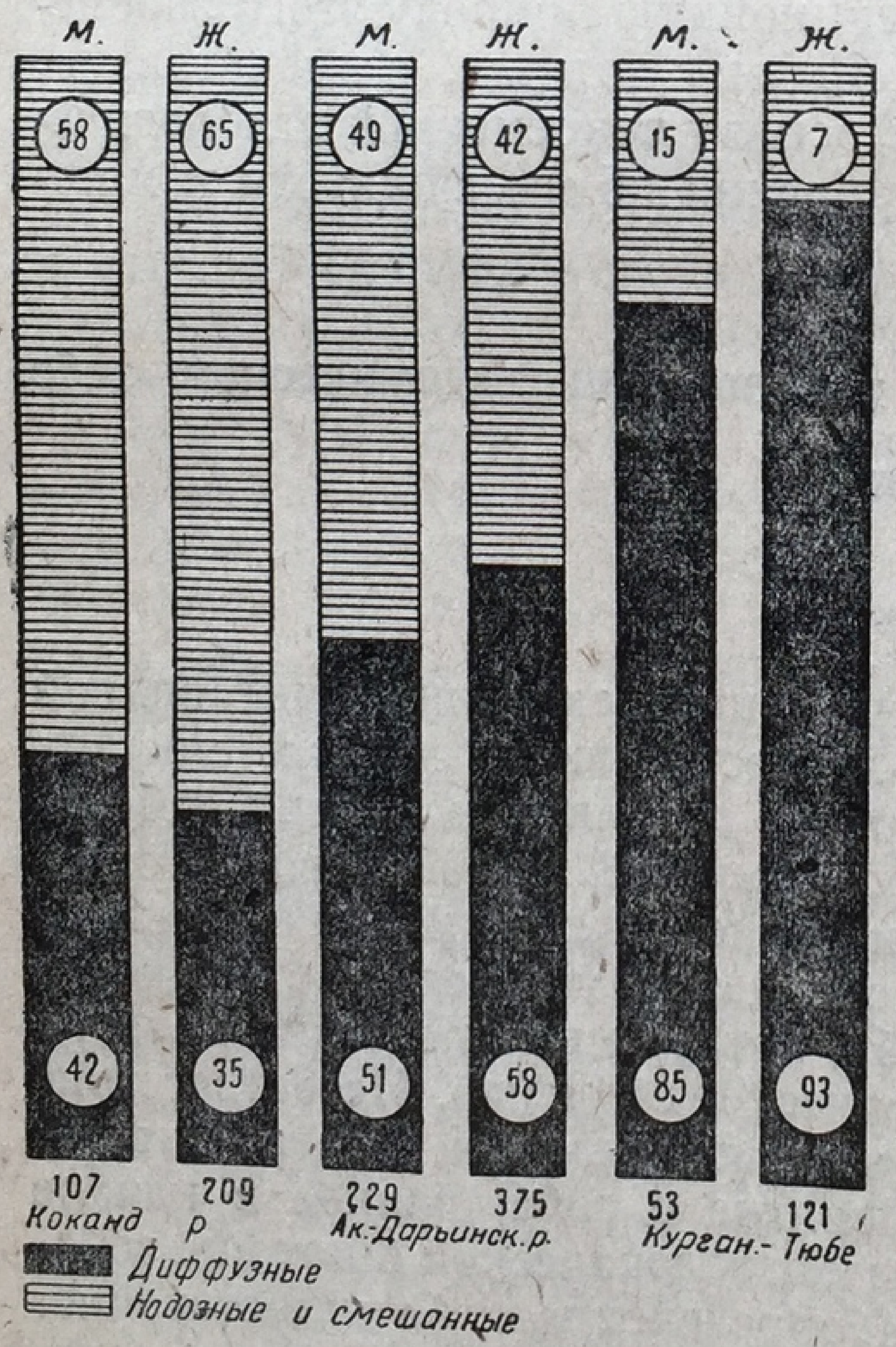


Рис. 182. Процентное распределение различных форм зоба.

проявления при эндемическом зобе подвержены известным изменениям в зависимости от образования и оттока инкрета щитовидной железы. Брейтнер последние факты берет в основу своей классификации зоба (эйтрофические, гипертрофические и другие формы).

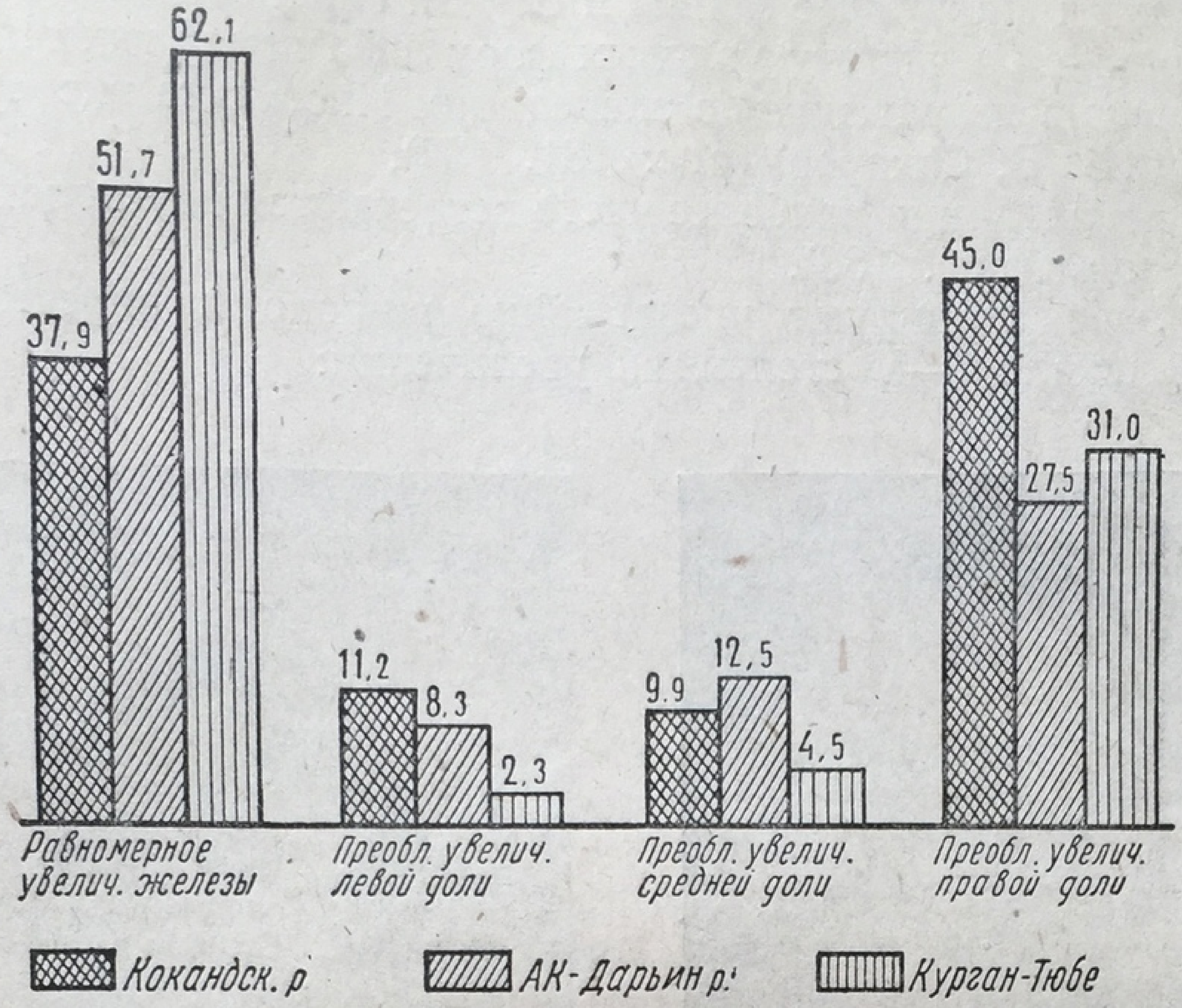


Рис. 183. Процентное распределение зобов по локализации.

Однако трудность и зачастую полная невозможность оценить по схеме Брейтнера морфологическое и функциональное состояние щитовидной железы при клиническом изучении больного делают эту схему мало пригодной. В действительности, при одинаковом патогистологическом диагнозе тонкие цитологические исследования обнаруживают существенные отличия в строении и функции клеток. Все же удается установить некоторые клинико-морфологические параллели. Так, гипертиреозы бывают (Арндт) в следующих случаях: 1) при «базедовой» пролиферирующей струме; 2) нередко при struma diffusa macrofol. proliferans; 3) иногда при str. nod. macrofol. proliferans. В остальных случаях вторая и третья формы, как и непролиферирующие, дают наиболее обширную группу эутиреозного зоба в каждом эндемическом очаге.

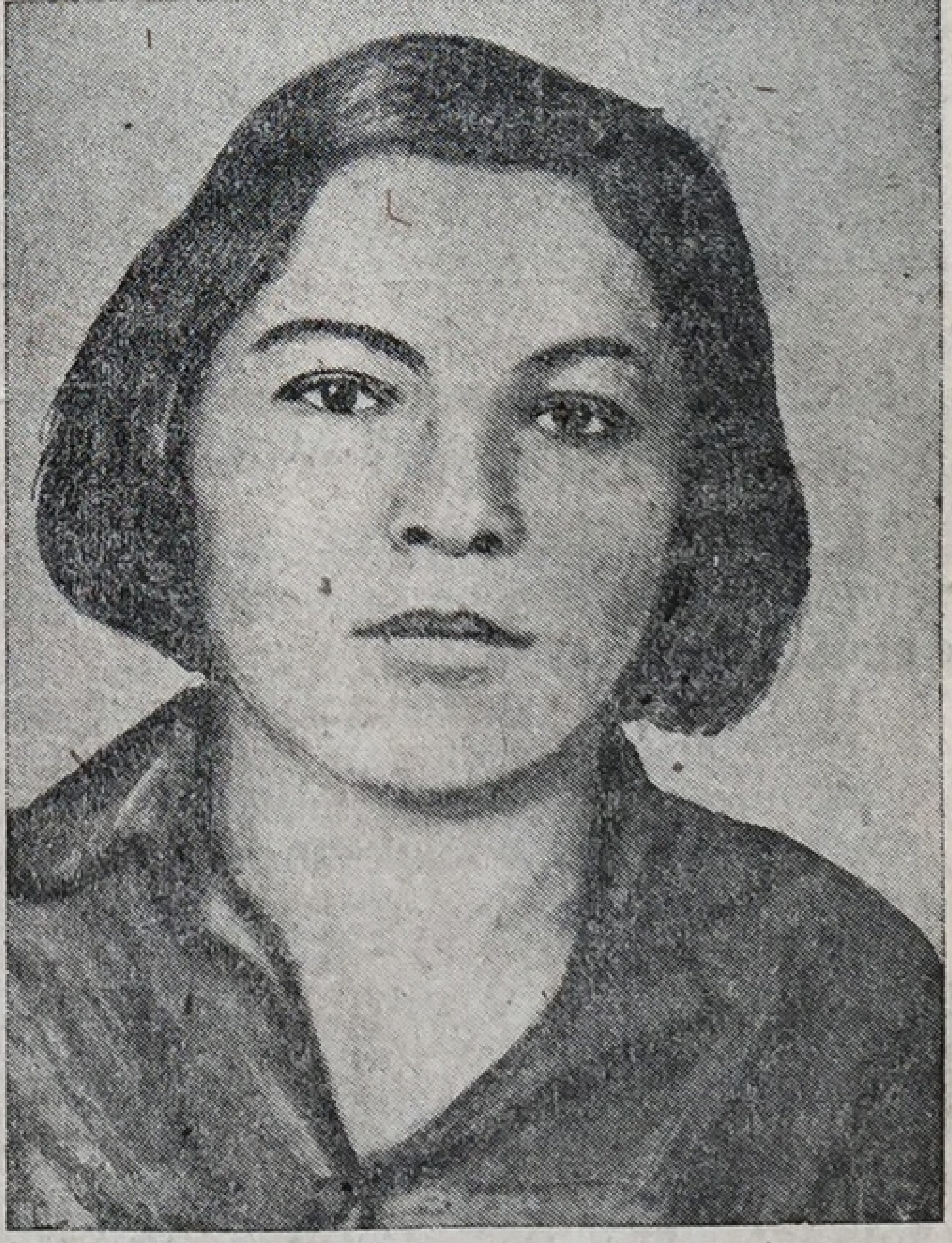


Рис. 184. Третья степень увеличения щитовидной железы.

Эутиреоз бывает: 1) при str. dif. parench. seu microfollicularis, которая, однако, часто сопровождается гипотиреозом, особенно в областях тяжелой эндемии, и 2) при str. nod. parench.

При этом устанавливается, что зоб горный обычно имеет больше узловых форм с наклонностью к гипотиреозу; при равнинном зобе относительно чаще встречаются диффузные формы и случаи гипертиреоза. Вместе с тем известное влияние на частоту узловых форм зоба имеет тяжесть эндемии, что отлично видно из материалов экспедиции Института экспериментальной биологии (В. В. Сахаров) (рис. 181, 182).

По своей локализации наиболее часто встречаются двусторонние и правосторонние зобы (рис. 183).

Размеры зоба вариируют чрезвычайно широко и определяются по швейцарской шкале I—V степенями увеличения:

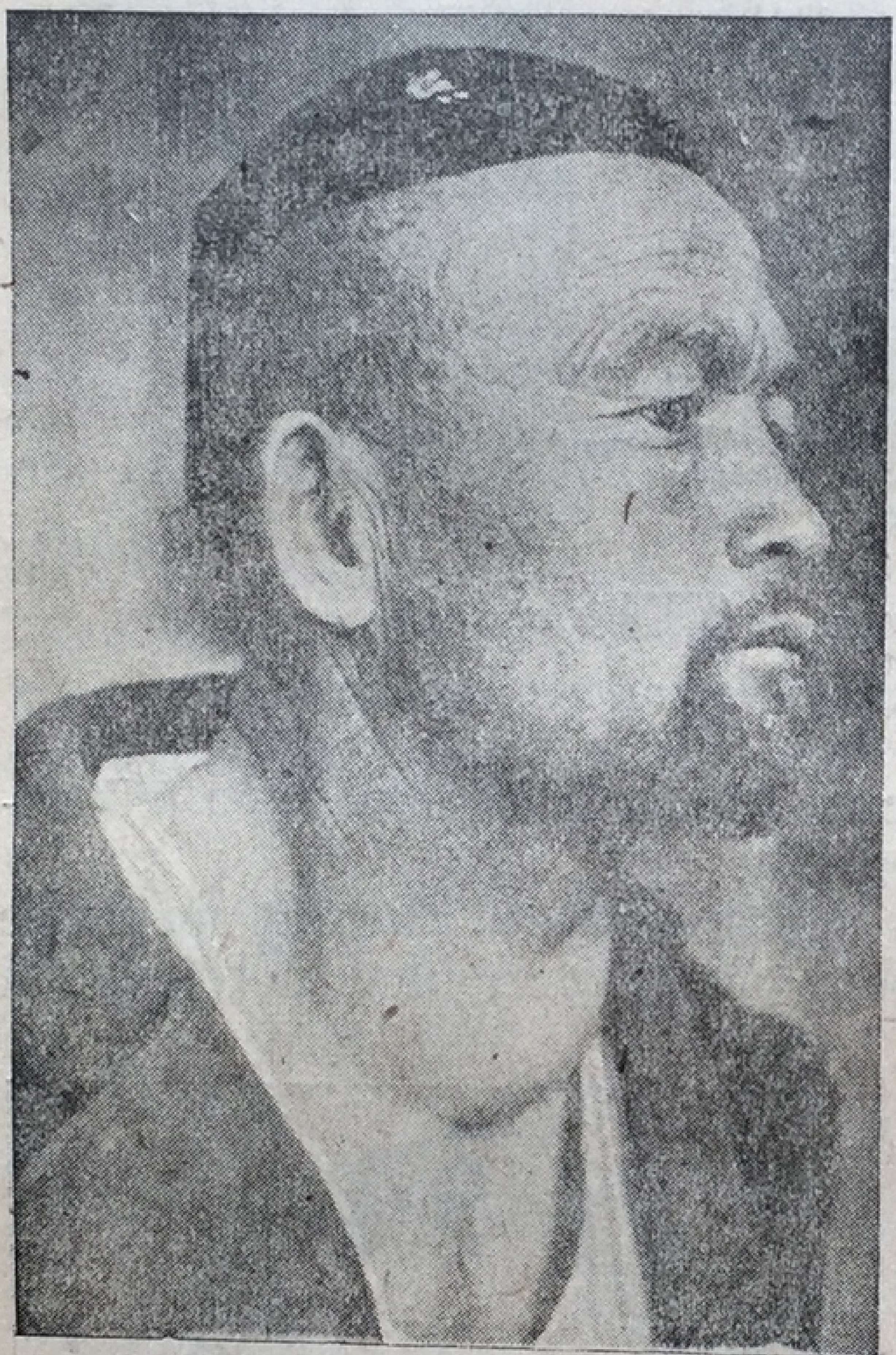


Рис. 185. Четвертая степень увеличения щитовидной железы.

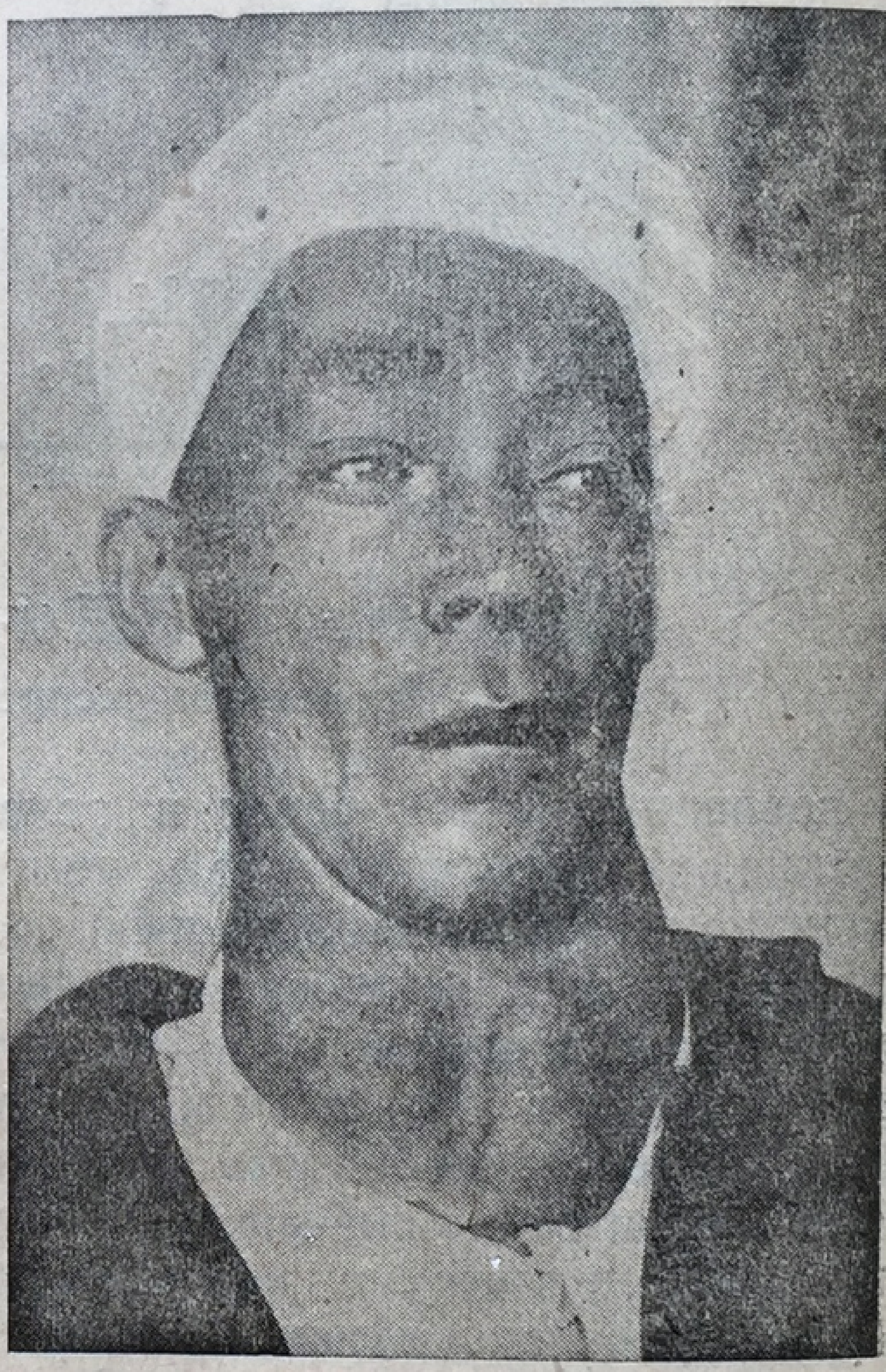


Рис. 186. Пятая степень увеличения щитовидной железы.

0—щитовидная железа не прощупывается;
I степень увеличения щитовидной железы—слабо прощупывается перешеек в виде валика;
II степень—железа слабо прощупывается; заметна на-глаз лишь при глотании;
III степень—«толстая шея» (рис. 184);
IV степень—выраженный зоб, резко меняющий конфигурацию шеи (рис. 185);
V степень—зоб огромных размеров (рис. 186).

При массовом обследовании школьного зоба часто применяется определение размеров щитовидной железы по Гунцикеру наряду с определением, окружности передне-заднего диаметра шеи и степени увеличения железы. При исследовании по Гунцикеру измеряется высота обеих долей (от ключицы до верхнего полюса) и ширина железы (отсюда вычисляется площадь передней поверхности железы). При этом толщина железы остается неизвестной; при бугристой поверхности зоба и значительности его размера этот способ мало применим.

Консистенция зоба может быть равномерной и неравномерной. Зоб может быть мягким, плотноватым, плотным, напряженно-эластичным (кистозные формы) и твердым (обызвествленные зобы и так называемый железоподобный зоб Риделя). Зоб может быть легко подвижным, с ограниченной подвижностью и неподвижным в отношении подлежащих тканей, т. е. трахеи, позвоночника. В узловых зобах неравномерность консистенции, бугристость и неравномерный рост различных частей зоба разнообразят его конфигурацию, нередко приводя к резким нарушениям нормальных топографических отношений на шее. При выслушивании зоба иногда определяются сосудистые шумы (сосудистый зоб), причем нередко отмечается пульсация. Впрочем, для эндемического зоба в противоположность базедовому зобу подобные формы мало характерны. Гораздо чаще при ощупывании больших зобов определяется резкая пульсация приводящих артерий (преимущественно верхних), калибр которых может, как мы наблюдали, достигать 5—7 мм. Нередко пульсация артерий заметна на-глаз при осмотре громадных зобов, покрытых резко истонченными тканями, в особенности в тех случаях, когда обе грудино-ключично-сосковые мышцы резко оттеснены зобом назад. Иногда при этом большие сосуды шеи прощупываются кзади и снаружи от поперечных отростков шейных позвонков.

Изменения в локализации зоба могут объясняться врожденными аномалиями щитовидной железы, задержками ее развития (сохранение остатков эмбрионального ductus thyreoglossus), наличием добавочных желез на всем протяжении от корня языка и до верхних отделов переднего средостения и дуги аорты. Отсутствие или наличие при этом сращений или анатомических образований и тяжей, влияющих на смещаемость зоба, отражается на клинической симптоматологии таких зобов. Так, при низком расположении щитовидной железы последняя в случае сравнительно небольших размеров зоба легко погружается в верхнюю апертуру грудной полости. Такой погружающийся зоб встречается сравнительно нередко. Сравнительно часто нижний полюс зобноизмененной железы находится в загрудинном пространстве, спускаясь на несколько сантиметров от уровня вырезки рукоятки грудины (так называемый глубокий зоб).

Встречаются случаи, когда щитовидная железа охватывает своими боковыми долями трахею, как бы в виде кольца (так называемый кольцевой зоб). Зоб, развивающийся в области верхней грудной апертуры и позади рукоятки грудины, называется загрудинным зобом. Так следует называть не только те формы зоба, которые не определяются при осмотре и ощупывании шеи, но и те случаи загрудинного расположения зоба, когда верхняя его часть то в большей, то в меньшей мере прощупывается выше грудины или меняет конфигурацию шеи. Известны случаи загрудинного зоба, развивающегося из добавочных желез наряду с зобным перерождением нормально расположенной щитовидной железы.

Среди загрудинных зобов встречается интересная разновидность так называемого выскакивающего зоба, который целиком появляется в области шеи при кашле или при натуживании, сопровождающемся повышением внутригрудного давления. Пороки развития щитовидной железы объясняют возможность других локализаций зоба (ретротрахеальный, гортанный, надгортанный, позадигортанный и подъязычный зоб) (рис. 187).

Последняя форма зоба часто дает резкое выпячивание зоба в полость рта в области корня языка. Среди зобов, возникающих обычно при нормальном положении щитовидной железы, встречается еще так называемый висячий зоб.

Учитывая столь значительное разнообразие форм зоба, его локализации размеров и топографические условия, изменяющиеся в связи с развитием зоба, легко представить многообразные симптомы механического раздражения заинтересованных органов и тканей и их сдавления. Жалобы больных как правило отсутствуют при небольших диффузных увеличениях железы, при солитарных или множественных узлах, не дающих особых механических расстройств. Иногда же и при зобах значительных размеров лишь косметические соображения приводят больного к врачу. Громадное большинство носителей эндемического зоба не жалуется на свое заболевание, в худшем случае отмечают лишь некоторую неловкость в области шеи, увеличивающуюся при изменении положения тела при наклоне, при работе или при застегивании воротника. Однако жалобы у больных отсутствуют часто даже в тех случаях, где нарушения местного и общего характера были ясно выражены. Последние изменения обусловливают, впрочем, нередко такие жалобы больных, которые они не склонны связывать с заболеванием зобом. Чаще всего среди жалоб встречаем указания на затруднения дыхания. Вначале эти явления выражены не резко, но с развитием зоба или при длительном его существовании симптомы сдавления трахеи усиливаются. При этом может появиться изменение голоса, охриплость, сухой кашель, приступы удушья вследствие изменений трахеи, гортани, а также вследствие раздражения или параличей нервов, нарушения кровообращения в дыхательных путях и т. д. При переменах положения, часто во время сна возникают угрожающие жизни расстройства дыхания, приводящие в известном числе случаев к смерти. Последняя может наступить не только в связи с спадением трахеи, кольца которой при длительном давлении зоба истончаются, но и, повидимому, в связи с нарушениями иннервации, в особенности при смещениях в ту или иную сторону легко могут возникнуть перегибы саблевидно измененной трахеи.

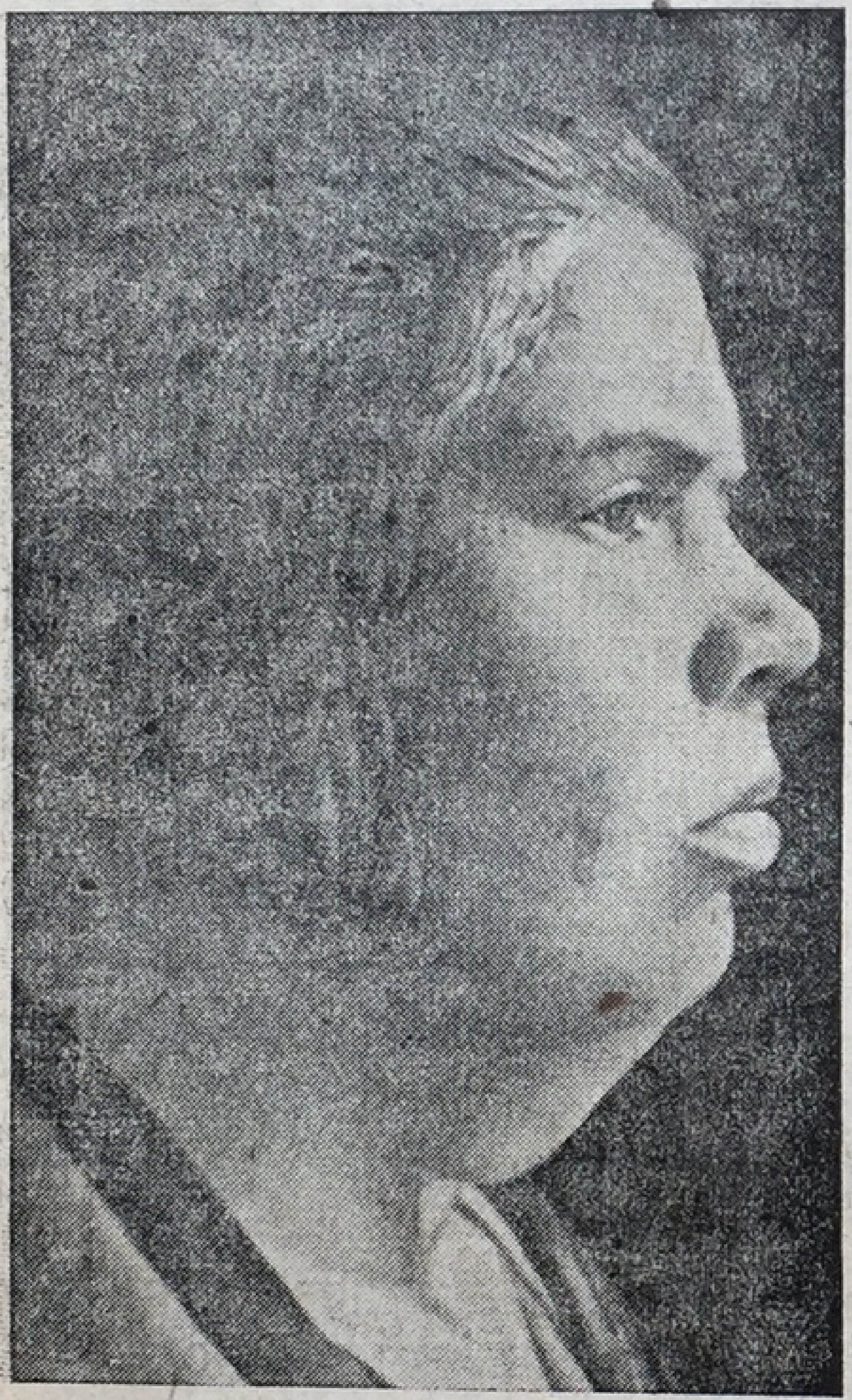


Рис. 187. Подъязычный зоб. (Собств. наблюдение)

Расстройства дыхания—наиболее частый и постоянный симптом низко расположенных, загрудинных и кольцевых, а также односторонних трахеальных и гортанных зобов. В некоторых случаях одновременно больные жалуются на затруднения при глотании, реже эти жалобы бывают изолированными. Весьма часты сосудистые расстройства, которые выражаются в ощущениях неприятной полноты и напряжения в голове при наклоне ее или нагибании. Часто и при отсутствии этих жалоб заметно значительное расширение и наполнение подкожных вен шеи вследствие затруднения тока крови в больших яремных венах. Нарушения кровообращения, связанные также одновременно с расстройствами дыхания, распространяются на малый круг кровообращения, в результате чего возникают гипертрофия и расширение правого сердца. Изменения механического порядка усиливаются вследствие возможной или выраженной тиреоидной интоксикации при зобе, в результате чего получается так называемое зобное сердце; отсюда жалобы на тяжесть в области сердца, одышку и т. д. В особенности велики механические расстройства кровообращения при зобах, вклинивающихся в верхнюю грудную апертуру. В этих случаях отток крови из головы встречает препятствие не только в больших яремных венах, но и в месте впадения наружных яремных вен в подключичные вены. Тогда резко увеличиваются анастомозы в области разветвления vv. mammaria externa et interna. Появляется «голова медузы» на передней грудной стенке (рис. 188); лицо больного, как и при всяком затруднении оттока крови, может быть несколько одутловатым.

Ряд симптомов раздражения и угнетения функции стволов симпатического и других нервов может обусловить различные расстройства (нарушения со стороны капилляров, потоотделения, со стороны положения глаз и размеров зрачка) с соответствующей стороны. Общие изменения всего организма при эутиреоидном эндемическом зобе не занимают столь важного положения, как это имеет место при базедовой болезни, где зоб как симптом стушевывается на фоне тяжелых общих болезненных проявлений. Однако случаи выраженного вторичного базедовизма при эндемическом зобе, как и случаи тяжелого гипотиреоза или кретинизма, свидетельствуют о том, что при далеко зашедшем процессе, связанном с зобным перерождением щитовидной железы, изменения организма в целом весьма серьезны. Здесь о компенсаторной гиперплазии и физиологической реакции организма на внешние факторы среды говорить уже трудно, поскольку ведущее значение этой фазы процесса является пройденным этапом в развитии заболевания. Целый ряд факторов влияет на течение болезненного процесса (пол, возраст, менструация, беременность, психические травмы, состояние нервной системы, генетические моменты, интоксикация, условия питания, санитарно-гигиенические условия и т. д.), создавая большое многообразие форм эндемического зоба в различных очагах его распространения и в пределах одного и того же очага. Медленное развитие зоба может смениться внезапным ускорением роста его во время беременности, при перемене условий жизни, после психической травмы и т. д. Иногда рост зоба бывает необычайно бурным несмотря на отсутствие злокачественного перерождения. Приходилось наблюдать бурный рост зоба до размеров V степени в течение полугода.

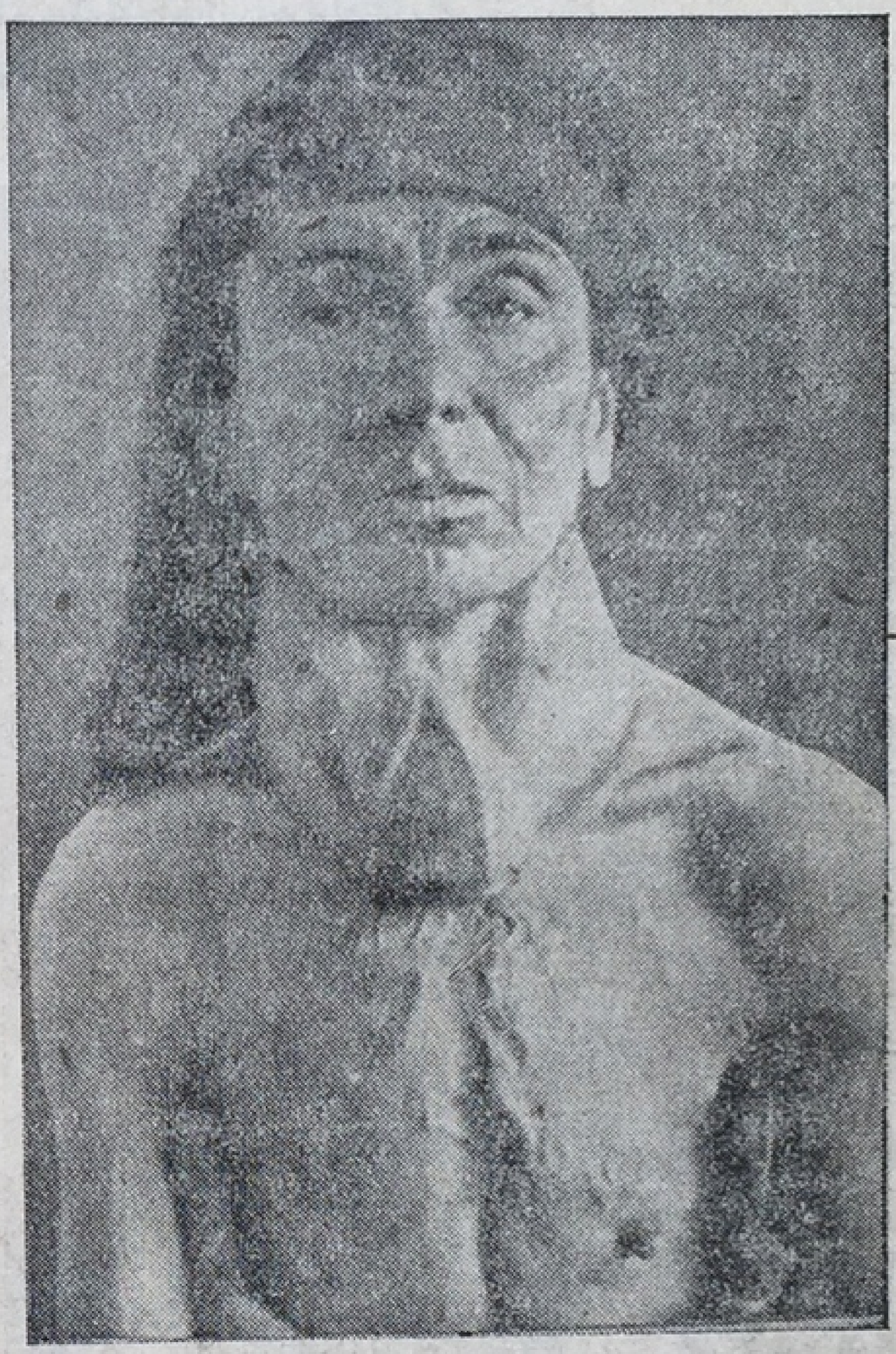


Рис. 188. Голова медузы на передней грудной стенке.

Явления гипертиреоза в картине эндемического зоба редко представлены одновременно многими симптомами. Обычно гипертиреозные формы эндемического зоба устанавливаются на основании нескольких то более, то менее выраженных признаков, встречаемых иногда наряду с симптомами гипотиреоза. Никогда симптомы гипертиреозного эндемического зоба не достигают тех степеней, которые бывают в резко выраженных случаях базедовой болезни. Обычно это либо тахикардия, не превышающая 100 ударов в минуту, либо легкий экзофталм при отсутствии симптома Грефе и Мебиуса, либо легкий тремор, склонность к потливости, раздражительности, склонность к частому стулу, похудание, задержка менструаций и т. д. Только в случаях базедофикации или наслаивающейся вторичной базедовой болезни указанные симптомы оказываются более полно представленными и более резко выраженными. Однако в общей картине эндемического зоба такие случаи нехарактерны и в большинстве очагов эндемического зоба средней и большой тяжести у коренных жителей не встречаются или крайне редки. Наиболее часто случаи гипертиреозного эндемического зоба наблюдаются в среднем возрасте, в особенности у женщин, часто при солитарных, так называемых токсических, аденомах, в случаях повышения волны заболеваемости в очаге эндемического зоба («зобные эпидемии») и у приезжающих в эндемический очаг (хотя бы последний и характеризовался гипотиреозным зобом) из свободной от зоба местности. Точно так же среди лиц, выезжающих из очага эндемического зоба, можно отметить не только благоприятные случаи обратного развития зоба, но и отдельные случаи базедофикации бывшего ранее зоба, в особенности под влиянием психической травмы. Такие же явления гипертиреоза можно наблюдать у больных после неумеренного употребления иода в больших дозах (иод-базедов).

Гипертиреозные зобы встречаются наичаще в равнинных очагах (у нас— в Белоруссии и в верховьях Волги) и по периферии очагов зоба. В центрах эндемий, как и вообще в большинстве эндемических (в особенности горных) очагов, зоб имеет большую цепь переходов от эутиреоидного состояния к гипотиреозу. В наиболее тяжелых очагах появляется эндемический кретинизм.

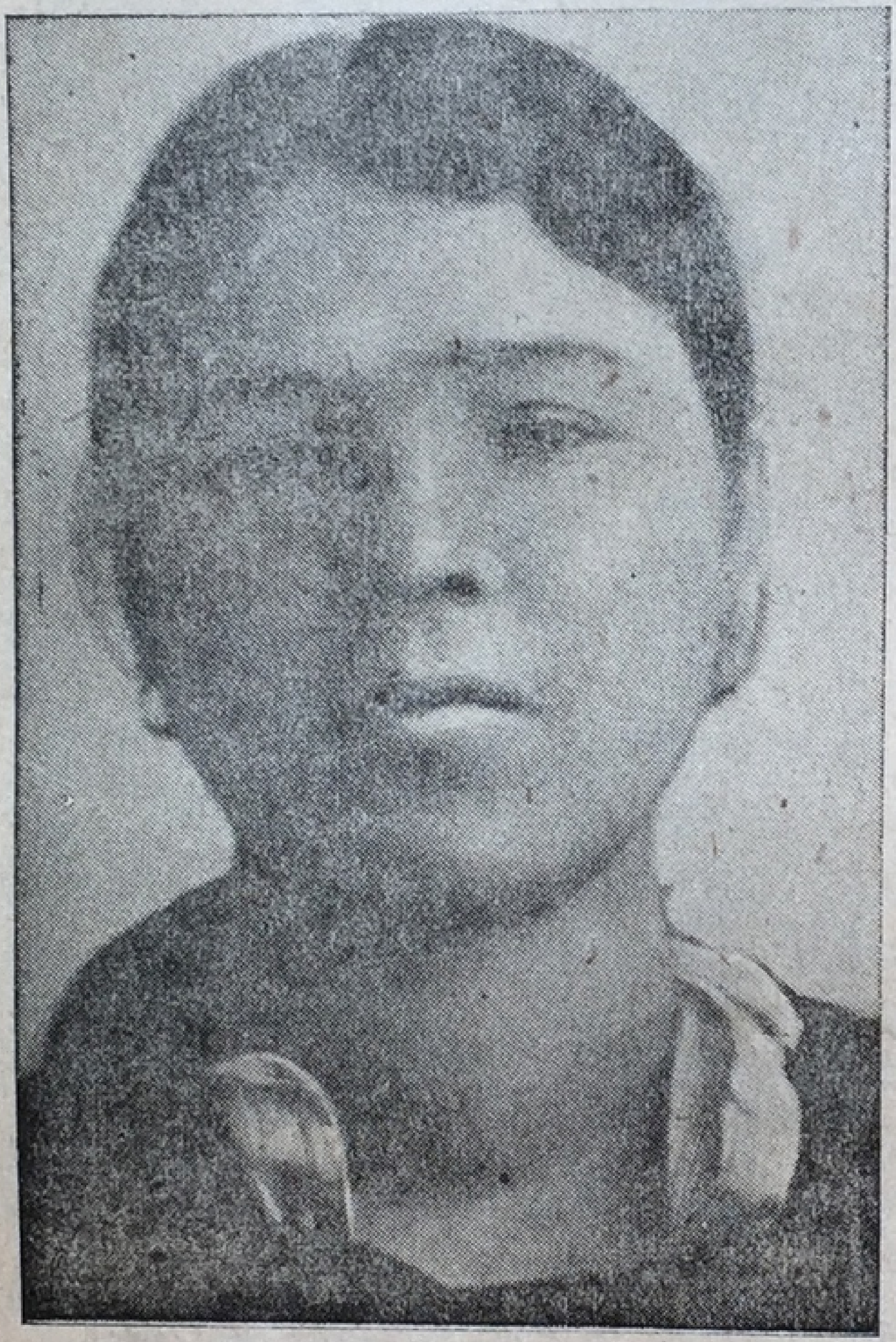


Рис. 189. Гипотиреозная форма эндемического зоба (собств. наблюдения).

В огромном большинстве случаев эутиреоидного зоба при отсутствии жалоб тщательное изучение больного позволяет отмечать элементы гипотиреоза. Это относится к тем нетронутым иодной профилактикой и иодной терапией эндемиям, которые еще кое-где сохранились. Может быть, известным отражением этой тиреогенной неполноценности является повышение второгодничества по сравнению с средними цифрами. Нельзя также проходить мимо частых указаний учителей на известную вялость и меньшую успеваемость детей, имеющих зоб, в особенности в старших классах. Этот серьезный вопрос, несомненно, заслуживает глубокого изучения и нуждается еще в подтверждении на большом материале, прослеженном с максимальной объективностью.

В более выраженных случаях гипотиреоидного зоба его влияние на психическую и физическую полноценность носителя становится совершенно несомненным. Общий вид больного—одутловатость лица, сопровождаемая характерной легкой бледностью, сухость кожи, изменения подкожной клетчатки (в особенности на голени), общая вялость жизненных процессов, брадикардия, склонность к запорам, слабый рост волос и другие симптомы понижения основного обмена—позволяют с уверенностью говорить о гипотиреозных формах эндемического зоба (рис. 189).

Явления гипотиреоза достаточно резко выступают у большинства кретинов. Связь эндемического кретинизма с эндемическим зобом следует считать установленной, хотя наличие внешне выраженного зоба у кретина необязательно. Вычисления Пфаундлера показывают почти максимальную степень синтропии или корреляции зоба и кретинизма. Кроме полных кретинов, в очаге эндемического зоба встречаются кретиноиды и больные с отдельными кретиническими чертами. Для кретинизма весьма характерны семейные формы заболевания (до 50%—Кутчера). Общая клиническая картина кретинизма имеет известные отличия от чистых случаев атиреоза.

Де Кервен подчеркивает, что кретин в отличие от атиреотика имеет щитовидную железу в состоянии резкой зобной дегенерации. Извращение функции щитовидной железы или явления дистиреоза сочетаются с глубокими изменениями в различных органах и системах. Нарушения функции паращитовидных желез при этом выступают часто достаточно отчетливо. Общий вид кретина чрезвычайно характерен. В очагах тяжелой эндемии зоба кретины быстро привлекают внимание особенностями своего поведения. Они неуклюжи в движениях, вялы, слабо и часто неожиданно нелепо реагируют на внешние раздражения. Задержка роста (непропорциональная, с большой задержкой роста конечностей) сочетается с резкой задержкой психического развития. По Вагнеру встречаются, впрочем, кретины с сравнительно небольшой задержкой роста (выше 150 см). Характерным, как и для микседемы, является позднее появление ядер окостенения и задержка в закрытии эпифизарных линий и в прорезывании зубов. Кретины как правило имеют плохой аппетит и тем не менее склонны к ожирению. Строение лицевой части черепа с запавшей спинкой носа весьма характерно, как и ряд других признаков (сухость, морщинистость кожи лица наряду с одутловатостью и бледностью, плохой рост волос и т. д.). Мускулатура вяла, но нередко неравномерно и местами хорошо развита. Отмечаются значительная утомляемость, расстройство координации движений и понижение трудоспособности, чему способствуют частые боли в суставах, в спине, в области сердца. Резкая психическая отсталость и частое косноязычие и глухонемота делают кретина совершенно непригодным даже к элементарному труду. Замечу, что взгляд Финкбейнера на кретинизм как на возврат к примитивной человеческой расе не выдерживает критики.

Помимо общих клинических методов исследования больных с эндемическим зобом применяется целый ряд контрольных лабораторных исследований, которые де Кервен считает возможным рекомендовать. При морфологическом исследовании крови нередко отмечается эозинофилия—чаще от 5 до 10% (Шерман, Коровников, Николаев и др.), но доходящая до 15, даже 20—25% в отдельных случаях. Часто в формуле белой крови имеют место сдвиг влево, наличие атипичных моноцитов и гистиоцитов, форм Тюрка, дегенеративных нейтрофилов и эозинофилов, полиморфизм кровяных пластинок, повышение числа ретикулоцитов (Шерман).

Определение основного обмена дает как правило нормальные цифры или колебания в пределах —20%+30%. При гипотиреоидных зобах и у кретинов основной обмен понижен на 20—30% и более. Параллельные исследования на крысах по методике Ашер-Штройли с кровью из вен руки, вен зоба и с тканью зоба, а также изучение сахарной кривой позволяют делать более глубокие выводы о газовом обмене больных.

Исследование по Гудернатчу метаморфоза головастиков под влиянием действия ткани зоба обычно дает значительное понижение биологической активности ткани, что подтверждено и на нашем материале, собранном в Кабардино-Балкарской области. Де Кервен рекомендует исследовать свойства кровяной сыворотки больных на способность усиливать фагоцитоз. Фотохимическим исследованиям по Котману едва ли можно придавать значение. Определение иодного зеркала крови чрезвычайно важно и дает интересные цифры. Нормальные цифры в 8,3 γ иода зимой и 12,8 γ летом на 100 г крови (Вейль и Штурм) понижаются при эндемическом зобе и повышаются при базедовом (Мюллер).

Реакция скорости оседания эритроцитов, свертываемость крови, повидимому, имеют лишь относительное значение, хотя часто при гипотиреоидных зобах наблюдается значительное уменьшение скорости оседания эритроцитов. Капилляроскопия дает интересные данные о несовершенном типе сосудов у кретинов (архиформы). Послеоперационное гистологическое исследование с параллельным определением содержания иода в ткани имеет существенное значение в понимании каждого данного случая заболевания. Важно определение иода в отдельных узлах неодинакового строения.

Клинико-лабораторное изучение больных с зобом позволяет установить правильный диагноз формы зоба, определить наличие тех или иных осложнений в его течении и провести диференциальный диагноз с другими поражениями щитовидной железы.

К числу осложнений зоба следует отнести воспалительные формы—струмит. Негнойные струмиты и периструмиты развиваются нередко и связаны с частыми явлениями асептических дегенеративных и некробиотических процессов в зобе. Кровоизлияния с некрозами ткани способствуют явлениям воспалительного характера, приводя к остановке роста зоба и даже к его сморщиванию и уменьшению. Наличие неспецифической инфекции при этом возможно, на что указывают также случаи гнойных струмитов как выражение более значительных воспалительных процессов в зобноизмененной щитовидной железе. Образующиеся после гнойных струмитов свищи имеют весьма малую склонность к заживлению. Мы наблюдали случаи свища многолетней давности, поддерживаемого наличием окостеневших участков зоба, игравших роль как бы секвестров при остеомиелите. Наличие воспалительных явлений обусловливает соответствующие кардинальные признаки воспаления, а его результаты сказываются на подвижности, консистенции зоба и на функциональных проявлениях. Частые вначале симптомы гипертиреоза при ликвидации воспалительных явлений нередко сменяются постепенно усиливающимся гипотиреозом.

При так называемом железоподобном зобе Риделя равномерно увеличенная железа приобретает очень твердую консистенцию, теряет подвижность и симулирует злокачественное перерождение зоба. На международной конференции по зобу в 1927 г. Пейр сообщил о 5 подобных случаях, указывая, что таковых известно свыше 70. Мы наблюдали случай зоба Риделя в Самарканде.

Злокачественное перерождение зоба часто просматривается и является неожиданной патогистологической находкой при исследовании зоба или при операции. Усиление роста в одном из участков зоба или возобновление и усиление роста при стационарных формах зоба, появление при этом уплотнения, ограничение подвижности, изменение голоса заставляют подозревать злокачественное перерождение. Наличие увеличенных и плотных регионарных лимфатических желез бывает, обычно, в далеко зашедших случаях. Интересен случай Эйзельсберга с метастазом злокачественного зоба в кость, заменявшим функцию удаленной щитовидной железы. Весьма нередко злокачественный зоб протекает с выраженными симптомами гипертиреоза или базедовой болезни. Последние симптомы достаточно характерны для острого негнойного тиреоидита и случаев массовых эпидемических заболеваний инфекционно-токсического происхождения и зобных «эпидемий».

Явлениями гипертиреоза нередко сопровождается сифилитическое поражение щитовидной железы.

Из других форм зоба чрезвычайно труден для диагностики эхинококк щитовидной железы, симулирующий обычный кистозный зоб. Лишь частота случаев эхинококка в определенной местности заставляет с настороженностью подходить к каждому случаю кистозного зоба.

Упомянем также о врожденных боковых кистах шеи, о зобе каротидной железы и паραструмах или аденомах паращитовидных желез, часто наблюдаемых при генерализованных формах фиброзного остита Реклингаузена. Диференциальный диагноз с первичными формами базедовой болезни обычно не представляет затруднений, важно лишь детально изучить анамнестические данные о месторождении больного и постоянном месте жительства, время и характер начала заболевания, симптоматологию и течение последнего.

Наш опыт изучения клиники и патогистологии эндемического зоба в Средней Азии, на Урале, в Забайкалье, на Алтае в Ойротии, на Кавказе, в Кабардино-Балкарской области, в верховьях реки Волги и Двины, а также опыт работы в клинике Государственного института экспериментальной эндокринологии, куда поступают больные со всего Союза, убедил нас в том, что эндемический зоб всех этих районов представляет собой заболевание с общей этиологией и патогенезом и общими закономерностями массового развития. Этот общий вывод также определяет и наши принципиальные взгляды на профилактику и терапию эндемического зоба.

Борьба с эндемическим зобом. Профилактика

Защищаемая нами этиологическая теория намечает строго определенные пути противозобной борьбы. Последняя имеет три основных направления, взаимно дополняющих друг друга, и включает, в сущности, основные мероприятия, рекомендованные Шатэном и Мак Каррисоном. Первое направление в борьбе с зобом имеет общий характер и заключается в создании совершенных социально-бытовых и санитарно-гигиенических условий (при участии органов здравоохранения, учитывающих наиболее важные особенности условий того или иного очага зоба и разрабатывающих и проводящих комплекс общих оздоровительных мероприятий). Второе направление—специфическая противозобная иодная профилактика, организуемая в государственном масштабе. Третье направление—лечение зоба.

По поводу первого направления в условиях колоссальных сдвигов и коренного изменения общественных отношений в нашей стране можно было бы и не говорить. Действительно, общеоздоровительное значение улучшения социально-бытовых условий при этом распространяется и на оздоровление в отношении эндемического зоба. Тем не менее, учитывая местные условия и ставя вопрос о срочной или первоочередной необходимости в разных очагах эндемического зоба переустройства жилищ, строительства водопровода, канализации, развития плодоовощного хозяйства для изменения режима питания и, форсируя проведение санитарных мероприятий и пропаганду культурных и гигиенических навыков и т. д., можно резко снизить заболеваемость зобом даже раньше, чем будет в полной мере завершено создание совершенных социально-бытовых условий. Практический опыт показал всю важность в борьбе с зобом даже некоторых изолированных мероприятий,—достаточно вспомнить примеры заболеваемости зобом у школьников старого города Самарканда в зависимости от санитарного состояния источников водоснабжения, бытовых условий и резкое падение заболеваемости школьников в условиях нового города. Кроме того, при обследовании населенных пунктов нередко открываются такие возможности, о которых трудно даже было думать. Так, в Кабардино-Балкарии, вблизи селения Алтуд, сильно пораженного зобом, была обнаружена речка, которой население не пользовалось, а между тем химические (в частности, по содержанию иода) качества воды в этой речке были несравненно лучшими, чем в других используемых источниках. Устройство водопровода из этой речки, можно думать, явилось бы мощным фактором в борьбе с зобом. В ряде мест устройство очистительных сооружений, проведение осушительных работ в местах заболоченности и т. д. может дать определенное снижение заболеваемости эндемическим зобом. Само по себе устройство водопровода из богатого водой источника и связанное с этим резкое повышение расхода воды в хозяйстве и в быту на душу населения является мощным противозобным оздоровительным фактором даже в тех случаях, когда вода остается неполноценной в отношении содержания иода. С этой точки зрения иногда полезнее иметь мощный по количеству воды водопровод из горной речки, чем скудный артезианский колодец.

Вопрос об иодной профилактике эндемического зоба тесно связывался всегда с вопросом об иодном лечении эндемического зоба. Действительно, в каждом случае лечения эндемического зоба, поскольку оно является этиологическим и дает положительные результаты, постоянное применение иода вместе с тем играет роль средства, предупреждающего дальнейшее развитие зоба. В особенности это относится к случаям выраженного зоба в школьном возрасте, где профилактические физиологические дозы иода превращаются в лечебные. Начатая с раннего детства школьная массовая профилактика зоба является, несомненно, истинной профилактикой зоба. Таковой она остается и в том случае, если распространенное пубертатное набухание щитовидной железы не приобретает еще выраженного патологического характера. Поэтому два основных вида массовой иодизации населения неблагополучных по зобу местностей—введение в употребление полноценной иодированной соли и иодирование в школах—мы должны рассматривать как профилактику эндемического зоба.

Массовая иодная профилактика эндемического зоба в той или иной форме проводилась уже давно. Населению эндемических очагов хорошо известно лечебное и профилактическое значение иода. Употребление в пищу морских съедобных водорослей, различных видов морской губки и морской капусты с целью предупреждения и лечения зоба было распространено задолго до того, как было установлено значение содержащегося в них иода.

Несмотря на неудачи иодной профилактики, начавшейся в связи с появлением теории Шатэна, Вагнер фон Яурег был одним из твердых сторонников массового введения в употребление иодированной поваренной соли в очагах эндемического зоба. Но он в противоположность своим предшественникам настойчиво рекомендовал малые дозы иода. Неудачи иодной терапии и профилактики при применении больших доз иода (0,5—1,0 иодистого калия на 1 кг поваренной соли), частые указания на случаи иод-базедовой болезни, случаи базедофикации, возникавшие и независимо от проводимой иодной профилактики, но связывавшиеся с ней, естественно, подрывали доверие к иодной профилактике вообще.

Наряду с этим опыт отдельных исследователей все чаще и настойчивее говорил за полезное значение иодной профилактики эндемического зоба. В 1919 г. Байард установил те минимальные количества иода, которые оказывают как профилактическое, так и лечебное влияние при применении у школьников, имеющих эндемический зоб. Оказалось, что при иодировании поваренной соли даже в дозе 0,02 г на 5 кг, т. е. на то количество поваренной соли, которое потребляется человеком в течение года, полезный эффект был ясно выражен. В некоторых местностях поваренная соль содержит в своем естественном состоянии такое же и даже большее количество иода. Так, например, в Бордо, где эндемический зоб не встречается, поваренная соль содержит от 0,0042 до 0,0177 г иодистого калия в 1 кг.

Следовательно, при той же годовой норме потребления организм получает с этой солью 0,022—0,088 г иодистого калия в год. Соль, содержащая такое количество иода, называется полноценной (Vollsalz). Обнаруженный факт отсутствия иода в поваренной соли ряда эндемических зобных очагов и значительной потери иода при фабричной ее обработке, естественно, направил мысль в пользу искусственного ее иодирования.

После того как в 1922 г. швейцарская зобная комиссия высказалась за широкое применение иодной профилактики, иодированная или полноценная соль с 0,5—1 г иодистого калия на 100 кг получила широкое распространение и в других странах (Австрия—с 1923 г., Бавария—с 1924 г., Италия—с 1925 г.). В США в некоторых местах проводится иодирование водопроводной воды или употребляется соль с значительно бо́льшим содержанием иодистого калия (до 20 г на 100 кг). Все же международная зобная конференция, собравшаяся в Берне в 1927 г., отметила положительные результаты иодной профилактики зоба и высказалась за употребление иодированной пищевой соли со стандартом в 0,0005% иодистого калия. Техника приготовления иодированной соли чрезвычайно проста (Гунцикер).

Существуют различные способы приготовления иодированной соли. Приведем один из них. 50 или 100 г 1% раствора иодистого калия с 1 г насыщенного раствора метиленовой синьки размешивается в 1 кг поваренной соли (15—30 секунд). Этот килограмм окрашенной соли смешивается затем с 99 кг соли до исчезновения всех голубоватых участков. Вся процедура приготовления по такому способу 100 кг иодированной соли отнимает 10—15 минут. Перемешивание соли можно производить в специальных барабанах с мешалкой с одновременной пульверизацией раствора иодистого калия без окраски метиленовой синькой. По вышеуказанному способу в течение 8 часов 1 рабочий приготовляет 2—4 т иодированной соли. Соответствующая механизация производства обеспечивает высокую производительность при минимальных затратах. Метиленовая синька при правильной организации производства иодированной соли может оказаться излишней или нужной лишь для периодического контроля.

Опыт Швейцарии показал безусловную полезность иодной профилактики зоба с помощью полноценной соли, хотя возможно, что ею не покрывается полностью дефицит иода в организме. На бернской конференции Эггенбергер показал, что после введения иодированной соли зоб исчез у детей младших классов и уменьшился у взрослых. Число операций по поводу эндемического зоба резко сократилось (в кантоне Аппенцель на 75%). Резко упало число посещений больных по поводу зоба, исчез зоб у новорожденных. Применение этой же соли у домашних животных не замедлило сказаться на уменьшении зобатости последних. Кэли указывал, что случаи врожденного зоба у козлят совершенно исчезли после ежедневной дачи козам по 8 г иодированной соли. Замечу, что в наших опытах на крысах, проведенных в условиях эндемического очага (Златоуст), мы, так же как и некоторые другие (Мак Каррисон и др.), отметили профилактическое противозобное значение малых физиологических доз иода, добавленного в пищу.

Употребление иодированной соли не требует со стороны населения специального внимания и поэтому представляет несомненно большое удобство. Тот факт, что профилактическое влияние иода сказывается при этом на организме, начиная еще с внутриутробного периода, имеет колоссальное значение. Также и в период кормления грудью необходимые количества иода поступают в организм ребенка, так как иод содержится и в молоке матери. Специальные исследования Фелленберга с убедительностью показывают это. Одновременное скармливание иодированной соли животным (например, в силосе) оказывает не только оздоравливающее влияние на скот, но и благоприятное влияние на человека. В этом отношении интересны указания на возможность ограничиться иногда лишь иодизацией пищи коз и коров, так как употребление молока и молочных продуктов от таких животных уже должно предупреждать развитие зоба.

Несмотря на объективные данные о значении иодной профилактики антипропаганда привела в некоторых случаях к саботажу (Фишлер) профилактики эндемического зоба. Последствием этого явилось резкое повышение заболеваемости зобом там, где проводимые ранее профилактические мероприятия дали уже снижение силы и тяжести эндемии. Фишлер приводит данные о распространении зоба у школьников одного из районов Германии, где в 1928 г. было 6% зоба, а в 1933 г. после пятилетнего перерыва иодной профилактики частота зоба снова достигла уже 52%. Резко возросли при этом степень увеличения щитовидной железы и выраженные патологические формы зоба. В другом месте «до бойкота Vollsalz», как выражается Фишлер, 88% школьников старших классов были свободны от зоба, а в 1934 г. такая же цифра определяла наличие зоба. На основании нашего опыта и физиологических данных можно утверждать несмотря на противоположные указания ряда отдельных авторов, что иодная профилактика совершенно безопасна. В большинстве своем противоположные указания исходят от тех, кто применял высокие дозы иода или наблюдал случайное совпадение влияния различных факторов, или от тех, кто оперирует лишь недостаточно анализированными литературными справками и своего опыта не имеет. Достаточно обратиться к основным физиологическим данным, чтобы понять всю нелепость утверждений об опасности иодной профилактики в указанной выше дозировке. Действительно, если нормальное иодное зеркало крови равняется $12\,\gamma\%$, то в 5 л крови содержится $600\,\gamma$ иода. С 15 г полноценной поваренной соли в течение суток вводится всего лишь $60\,\gamma$ иода, из которых утилизируется не более половины, т. е. $30\,\gamma$ или $^{1}/_{20}$ общего нормального количества иода крови (Фишлер). Только с мочой удаляется в течение суток $30-60\,\gamma$ иода. Таким образом, при даче иодированной соли даже в нормальных условиях иодного обмена иодный баланс складывается скорее как отрицательный. Передозировка, следовательно, при этом невозможна, и нет никаких оснований связывать с иодной профилактикой случаи тиреотоксикозов. Последние, как известно, наблюдаются при эндемическом зобе без всякой профилактики, в особенности при так называемых токсических аденомах. Наоборот, опыт показывает, что часто более высокие, чем физиологические, дозы иода оказывают благоприятное влияние не только в случаях гипотиреозных зобов, но, в особенности, при гипертиреозах. Те дозы,которые применяются при базедовой болезни, значительно выше. Если в течение курса предоперационной подготовки по методике Пламмера и Бутби базедовик получает до 400—500 капель люголевского раствора, то для того чтобы принять такое же количество иода с иодированной солью, потребовалось бы свыше 100 лет. Блейер дает другой расчет, по которому человек, употребляющий иодированную соль, получает за год столько иода, сколько содержится его в трех каплях 10% иодной настойки. Столь ничтожные количества иода несомненно совершенно безвредны, и скорее, может быть, должен возникнуть вопрос о некотором повышении стандарта иодированной соли до принятого в США. Вопрос этот еще нуждается в проверке.

При введении иодной профилактики необходимы контрольные измерения щитовидной железы у школьников. При этом рекомендуется определение степени увеличения щитовидной железы (по швейцарской схеме 0, I, II, III, IV, V). При массовом обследовании определением степени увеличения щитовидной железы и зоба можно полностью удовлетвориться. Тем не менее по швейцарской инструкции рекомендуется измерять окружность шеи и передне-задний размер шеи. Гунцикер предлагает свой способ измерения обеих долей—от уровня ключиц до верхнего полюса и поперечника щитовидной железы в наиболее широком месте с вычислением площади щитовидной железы. Однако этот способ измерения оказывается совершенно непригодным при развитой мускулатуре шеи, при достаточной упитанности обследуемого и может давать более или менее верные цифры лишь у сравнительно небольшой части детей. Каждый хирург, оперирующий зоб, знает, насколько далеки истинные размеры щитовидной железы, обнаруживаемой при операции, от размеров, определяемых исследованием. У взрослых метод Гунцикера вообще неприменим. Практически он не получил значительного распространения. Основное значение имеет определение степени увеличения щитовидной железы по той схеме, которая была нами дана в разделе о клинике зоба. Школьная иодная профилактика заключается в еженедельных приемах внутрь 1—2 мг иодистого калия. Это количество иодистого калия вводится в специально изготовляемых конфетах, таблетках и т. д. Приступив к массовой иодной профилактике впервые в СССР в 1931 г., мы выработали инструкцию к проведению школьной иодной профилактики, которую рекомендовали вначале ставить в виде опытов сроком наблюдения в 3 месяца—1 год. Наша методика иодизации школьных завтраков, принятая в 1932 г. Уральской зобной комиссией и рекомендованная ГИЭЭ, получает распространение на Урале и в других очагах и является, повидимому, наиболее удобной в наших условиях.

Инструкция для детпрофамбулаторий и других детучреждений

1. Провести ориентировочное обследование 200—400 школьников, выявив процент увеличения щитовидной железы (0, I, II, III, IV, V).
2. Заготовить стандартные флаконы с раствором иодистого калия по 0,1 г на 25—60 см³ воды в каждом флаконе или соответствующие по содержанию иодистого калия таблетки.
3. Один раз в неделю в каждой школе перед раздачей горячих завтраков (или чая) ответственное выделенное лицо вливает, размешивая, в общую порцию чая, приготовленную на известное число школьников, соответствующее количество раствора по расчету 1 флакон с 0,1 г иодистого калия на 100 человек (2 флакона—на 200 или 150—200 человек и т. д.), т. е. каждый школьник получает 0,001 иодистого калия в неделю.
4. Обеспечить постоянное наблюдение за проведением опыта с первоначальным охватом 1 000—2 000 человек; учет опыта провести через 6 месяцев—1 год (на год на 1 000 человек требуется около 60 г иодистого калия).

Опыт показал, что по этой инструкции профилактика зоба легко проводится без дополнительных затрат на специальный персонал и осуществляется без каких-либо нарушений дозировки, возможных при применении конфет или сладких таблеток. Наша методика, примененная Ахутиным в районе Хабаровска, дала превосходный результат и ликвидацию зоба у массы пришлого населения.

В 1934 г. Чекалов сообщил о результатах иодной профилактики по нашему методу в школах в районе Костромы. До введения профилактики там был отмечен рост зобатости у школьников, но через 8 месяцев проведения иодной профилактики не только не было нового подъема заболеваемости, но отмечалось уже падение зобатости на 7%. В очагах эндемического зоба, где введена иодная профилактика полноценной солью, иодирование школьников по вышеуказанной методике будет постепенно превращаться в лечебный фактор, и здесь иодированные (с 0,001 иодистого калия) препараты в виде пилюль, таблеток, конфет и пр. будут в арсенале противозобных средств, применяемых индивидуально.

Лечение

Издавна применявшееся лечение зоба иодом в настоящее время пользуется большой популярностью среди населения эндемических очагов;

в начальных стадиях развитого зоба лечение маленькими дозами иода в полной мере может быть названо этиологическим. Это лечение наиболее эффективно при зобе у детей дошкольного возраста. При длительном заболевании с значительными морфологическими и функциональными изменениями щитовидной железы терапевтическое значение иода уменьшается. Вопрос о дозировке иода имеет при этом важное значение. Наблюдавшиеся случаи осложнений при иодной терапии в виде так называемого иод-базедова заставляют относиться к иодной терапии с осторожностью. Указывают (Кохер и др.) на повышенную в очагах эндемического зоба чувствительность к иодной терапии людей, даже не имеющих зоба. Назначение больших доз иода может привести иногда к тяжелым последствиям. Известен случай, когда после приема в течение четырех недель 9 г иодистого калия у больной развился иод-базедов, закончившийся летально. Мы наблюдали на Урале случаи иод-базедова при назначении врачами иодной настойки три раза в день, начиная с 1 капли и до 15 капель с ежедневным прибавлением по одной капле.

Иодная терапия эндемического зоба должна проводиться или путем назначения профилактических доз или с помощью осторожного применения микродоз иода при условии периодического врачебного контроля. Влияние таких повышенных доз иода на щитовидную железу изучено в тщательно проведенных работах американских авторов (Гельвиг, Мозер и др.). Опыт показал допустимость назначения иодистого калия или в 0,25% растворе по 1 чайной ложке или по 1—2 капли люголевского раствора, или в пилюлях (Iodi puri 0,04, Kalii jodati 0,4, Extr. Valerianae 4,0, Extr. et pulv. liq. q. s. ut fiat pil. N. 40) 1—2 раза в день в течение 20 дней с двухтрехкратным повторением при промежутках в 20—30 дней.

Те формы эутиреоидного или гипертиреоидного зоба, которые не имеют еще непоправимо грубых изменений, обычно легко поддаются лечению. Зоб уменьшается или исчезает совсем, снимаются при этом гипертиреоидные или тиреотоксические явления. В случаях узлового зоба такое лечение, так же как и применение профилактических доз, обычно не дает эффекта. Впрочем, и здесь в случаях гипертиреоидного зоба состояние больных может улучшиться, когда явления тиреотоксикоза стихают. Впрочем, Клозе указывает, что иод приносит пользу лишь в случаях первичной базедовой болезни, в случаях же вторичной базедовой болезни результаты получаются отрицательные, что позволяет даже диференцировать эти две формы базедового симптомокомплекса. В случае успеха терапии зоба микродозами иода у больного, остающегося в условиях эндемического очага, можно перейти в дальнейшем к постоянному применению иода в физиологической дозировке, т. е. к профилактическим дозам иода.

Лечение эндемического зоба препаратами щитовидной железы заслуживает очень большого внимания не только при явлениях гипотиреоза или кретинизма и микседемы, но и в случаях эутиреоидного зоба, в особенности в школьном возрасте. Наибольшей эффективности от лечения тиреоикрином можно ждать при диффузных формах зоба. В очаге эндемического зоба, характеризуемом значительным распространением гипотиреоидных форм зоба, доза тиреокрина может быть сравнительно высокой. Эффективность лечения оказывается при этом, может быть, даже более высокой, чем при применении иода. В этом отношении показательны данные лечения отобранной нами в Самарканде группы школьников в 35 человек в возрасте 15—16 лет с III степенью увеличения. У всех больных железы были измерены по Гунцикеру.

Через месяц из 25 человек, леченных тиреоикрином (0,3—0,5), III степень осталась у 15 человек, хотя размеры железы уменьшились во всех случаях (в 8 случаях железы уменьшились до II степени, в 1 случае—

до I степени и в 1 случае—до нормы). У 10 человек, леченных иодом, измерением установлено было уменьшение размеров щитовидной железы, но только в двух случаях степень увеличения перешла во II. Ни в одном из случаев не было зарегистрировано каких-либо осложнений. Доза тиреоикрина индивидуализируется в каждом отдельном случае, колеблясь обычно в пределах от 0,05 до 0,3 г pro die. При выраженных формах гипотиреоза и у кретинов лечение можно начинать сразу с высоких доз, переходя затем к меньшим. Применение тиреоикрина при тех же эутиреоидных зобах для лечения, проводимого вне эндемического очага, требует значительно большей осторожности и менее показано, чем применение микродоз иода.

Из других органопрепаратов следует указать на применение овариальных препаратов у женщин при гипертиреоидных формах зоба, сопровождаемых нередко подавлением функции яичников.

Диетическое лечение зоба имеет в своей основе стремление дать разнообразную богатую витаминами пищу и уменьшить интоксикацию из кишечника. С этой точки зрения полезно назначение молочнокислых продуктов и кишечных антисептических средств, благоприятное действие которых подчеркивал Мак Каррисон (салол, тимол, бензонафтол и др.). Заслуживает внимания применение рыбьего жира, содержащего значительное количество иода. В случае наличия глист необходимо рекомендовать провести предварительно противоглистное лечение. Лечение эндемического зоба физическими методами (рентген, гальванизация, диатермия) не заслуживает особого внимания. Применяемая гальванизация с иодом несомненно может быть эффективной, поскольку действует иодный фактор.

Терапевтическое лечение эндемического зоба уступает место хирургическому лечению в тех случаях, когда терапевтическое лечение безрезультатно, а между тем зоб вызывает механические явления сдавления важных органов шеи или быстро увеличивается в размерах, в особенности при наличии тиреотоксических явлений. Наличие гипотиреоидных наслоений при узловом зобе не противопоказует операции, так как удаление узла как правило улучшает состояние щитовидной железы, приводя к парадоксальной на первый взгляд нормализации основного обмена (Гольст и др.). Улучшение в общем состоянии у такого рода больных объясняют удалением дисфункционирующей ткани (Готц), устранением давления узлов на окружающую более или менее нормальную сохраненную ткань и возможностью регенеративных явлений. В общем, показания к операции при узловом зобе неизмеримо более широки, чем при диффузном эндемическом зобе. При последнем в случае малых изменений ткани щитовидной железы, т. е. в первой фазе струмозной гиперплазии, операция не обоснована. Больше того, операцией, нам кажется, можно лишь помешать адаптационным процессам.

Развитие хирургии зоба связано с именами Бильрота, Порта, Кохера, Ревердена, Микулича, Цеге фон Мантейфеля и др. Первую операцию зоба в б. России произвел Миславский на Урале в 1852 г. Хирургическое лечение зоба, быстро совершенствовавшееся в течение последних 50—60 лет, достигло исключительно больших результатов. Ранее наблюдавшиеся осложнения операции зоба, которые были связаны с недостаточностью знаний о функции щитовидной и паращитовидной желез, теперь при применении современной техники оперативного вмешательства при зобе стали весьма редкими. Послеоперационная смертность резко уменьшилась. Кохер на 3-й тысяче операций по поводу зоба, произведенных в период 1900—1905 гг., потерял 7 больных, на 5-й же тысяче имел уже только 3 смерти. Огромные статистики американцев (Крейль, Пембертон, Мейо, Джойс и др.), так же как и статистика европейских хирургов, дают ничтожную смертность при операциях зоба (включая базедов зоб), не превышающую 1,8—3%. Смертность при операциях у Лепешинского (Урал), обладающего самым большим в СССР материалом в 1 500 операций зоба, постепенно снижаясь, не превышает в последнее время 2%. На материале более чем в 350 операций я потерял из числа больных эндемическим зобом только одну больную (через 7 дней после хорошо прошедшей операции по поводу огромного зоба, вызывавшего резкие механические явления сдавления трахеи), истощенную, с тяжелой анемией. Наша статистика, включающая операции, проведенные мною в Гос. институте эндокринологии по поводу базедовой болезни, дает наименьший в СССР процент смертности (около 0,6% на всем материале). Смертность наблюдается, главным образом, в случаях с тяжелыми изменениями органов вследствие основного или сопутствующих заболеваний.

По поводу хирургического вмешательства при зобе Маккас говорит: «Операция зоба может явиться очень легким, а также и очень тяжелым вмешательством; хорошего результата можно достигнуть только при безупречной асептике и при овладении оперативной техникой. Соседство и опасность повреждения важных образований могут быть роковыми для оперируемого. С другой стороны, нередко бывают критические положения, когда больным грозит смерть от задушения и кровотечения и когда только хладнокровие и быстрота оператора могут спасти положение». В этих немногих словах отражено то многообразие условий, с которыми приходится встречаться хирургу.

Как правило операции по поводу эндемического зоба проводятся без специальной иодной подготовки, принятой в настоящее время у базедовых больных, под местной анестезией. Мы пользуемся инфильтрационной анестезией 0,25—0,5% новокаином (без адреналина при гипертиреозах) с дополнительной анестезией в процессе операции (по Вишневскому). Среди методов оперативного вмешательства при зобе наилучшие результаты дают радикальные операции с последующей физиологической профилактикой рецидивов. При двусторонних зобах двусторонняя резекция (по Микуличу и др.) и резекция, комбинируемая с энуклеацией и сопровождаемая перевязкой 3—4 щитовидных артерий, представляют собой наиболее частый вид операции. При односторонних зобах при нормальной противоположной доле железы применяется односторонняя резекция или резекция с энуклеацией (по Кохеру) с перевязкой прочих артерий с одной стороны. Срединно расположенные солитарные узлы при нормальных или слегка увеличенных боковых долях обычно энуклеируются с частичной резекцией перешейка без перевязки щитовидных артерий. При выраженных гипотиреоидных явлениях необходимо стремиться не удалять малоизмененную ткань и ограничиваться лишь энуклеацией узлов (по Социну). При загрудинных зобах мы обычно пользуемся методом Гартерта, вытягивая зоб с помощью многих лигатур, которыми прошивается зоб по мере выделения. При рецидивных зобах операция всего труднее. Среди обращавшихся к нам больных мы имели случаи рецидивных зобов (свыше 10), появившихся через 6—22 года после операций, проведенных различными хирургами. При каждой операции зоба требуется турунда или дренаж на 24—48 часов. После каждой операции зоба, проведенной у больных, остающихся в пределах эндемического зобного очага, необходимо назначать перманентную иодную профилактику (по 1—2 мг иодистого калия в неделю). При нерадикальных методах оперативного вмешательства и при отсутствии послеоперационной иодной профилактики наблюдается довольно высокий процент рецидивов зоба, доходящий у некоторых до 40 (Клозе, Гельвиг, Фрицше, Чермак и др.). Большинство хирургов имеет значительно меньший процент рецидивов, не превышающий 5—10, но, повидимому, и эти цифры могут быть снижены. В данном отношении несмотря на краткость наблюдения все же заслуживают известного внимания результаты операций у больных зобом в Кабардино-Балкарской области. На 35 операций, проведенных мною в 1933 г., только в одном случае, где была сделана односторонняя энуклеация с резекцией, наблюдался рост узла с противоположной стороны (ложный рецидив), потребовавший второй операции. В этом случае больная не проводила иодной профилактики. Во всех остальных случаях при осмотре больных я не наблюдал ни малейших признаков рецидива. Из осложнений операций простого зоба следует отметить наблюдаемые асфиксии, сильные кровотечения, пневмонию,, нагноения, представляющие особую опасность распространения в средостение, повреждения возвратного нерва, тетанию. Если при расширенной резекции базедового зоба последние три осложнения не превышают обычно 1—4 %, то при операции по поводу эндемического зоба, не сопровождающейся обычно столь обширным удалением ткани, указанные осложнения почти исключаются. При операциях по поводу эндемического зоба мы этих осложнений не имели. В остальных случаях (асфиксия, кровотечения и т. д.) рациональными мероприятиями обычно удается преодолеть возникшие осложнения. Следует особо подчеркнуть, что при эндемическом зобе операция, сопровождаемая обширным удалением ткани зобноперерожденной щитовидной железы, как правило не дает послеоперационного гипотиреоза. Нет сомнения в том, что по мере внедрения иодной профилактики эндемического зоба и с улучшением социально-бытовых и санитарно-гигиенических условий в очагах эндемического зоба применение оперативного лечения зоба будет более ограниченным.

В общем необходимо подчеркнуть, что методика лечения больного с эндемическим зобом определяется формой, функциональными нарушениями, длительностью заболевания, стадией процесса, возрастом и т. д., т. е. наиболее полным учетом и знанием формального и каузального генеза и этиологии эндемического зоба вообще и течения заболевания в каждом отдельном случае.

III. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ[1]

А. П. Преображенский (Москва)

ТЕТАНИЯ

История

Тетания как своеобразный клинический симптомокомплекс, выражающийся в приступах тонических судорог, впервые была описана Штейнгеймом (1830) и вскоре же Дансе (1831). Этими авторами заболевание было названо tetanus intermittens. В 1932 г. Тоннеле описал подобное же заболевание у детей как «новую судорожную болезнь». В дальнейшем Константом заболевание было названо «первичной контрактурой конечностей». Название «тетания» принято в 1852 г. по предложению Корвизара, давшего обстоятельное описание клинической картины этого заболевания. Еще более совершенное описание тетании, вызвавшее большой интерес среди врачей к изучению данного заболевания, принадлежит Куссмаулю (1871—1872). В дальнейшем его описание было пополнено Эрбом (1874), Труссо и Хвостеком (1878) указанием на ряд специальных признаков тетании.

Натан Вейсс (1880), изучая оперированных по поводу зоба, описал особую форму тетании, наступающую после струмэктомии (tetania strumipriva), поставив последнюю в связь с удалением щитовидной железы. Эта точка зрения тогда была принята большинством авторов, находя свое подтверждение в опытах на животных с полным удалением щитовидной железы. Открытие Санстремом верхней пары околощитовидных желез не внесло ничего нового в понимание генеза тетании, так как прошло незамеченным. Таковым же осталось положение этого вопроса и после вторичного открытия верхних околощитовидных желез Глеем (1889). Ни Санстрем, ни Глей не предполагали за открытыми ими железами самостоятельной обособленной от щитовидной железы функции. И только после того как Кон (1895) описал нижнюю пару околощитовидных желез и впервые высказал предположение о самостоятельном значении последних, в учении о генезе тетании наступил резкий поворот. Ряд исследователей (Вассаль, Генерали, Глей), пользуясь возможностью постановки чистого эксперимента благодаря открытию Кона, вскоре же доказал, что симптомокомплекс тетании развивается у животных не в связи с удалением щитовидной железы, а в результате удаления околощитовидных железок.

---

[1] Гиперпаратиреозы, как связанные с костными изменениями, изложены в главе «Костные эндокринопатии».

На основании работ указанных авторов и своих собственных наблюдений Бидль впервые обратил внимание хирургов на то, какое важное значение имеет сохранение околощитовидных желез при операции струмектомии для предотвращения послеоперационной тетании. Большой заслугой Эртгейма (1906) следует считать то, что он на изучаемом им патологоанатомическом материале доказал несомненную связь тетании с удалением околощитовидных желез: в трех случаях заболевания, развившегося после струмектомии, он нашел, что вместе с зобом были удалены все четыре околощитовидные железы. На основе вышеуказанных достаточно убедительных как экспериментально-физиологических, так и клинических данных в настоящее время установилась единая точка зрения на патогенетическую связь большинства форм тетании с поражением околощитовидных желез. Работы Коллипа и его школы, увенчавшиеся изолированием гормона околощитовидных желез (1926), инъекции которого устраняют все болезненные симптомы как у паратиреоидектомированных животных, так и у больных тетанией, служат полным подтверждением правильности этого взгляда.

Патогенез

Экспериментальные данные, касающиеся изучения функции паращитовидных желез, и почти полное совпадение всех главнейших проявлений тетании у животных после паратиреоидектомии с таковой у человека с полной определенностью указывают на патогенетическую связь тетании с поражением паращитовидных желез. В основе почти всех клинических форм тетании лежит *выпадение или понижение гормональной функции паращитовидных желез*. В результате недостаточного поступления в кровь гормона нарушается обмен кальция; одним из основных и важнейших проявлений нарушения и непосредственной причиной возникновения тетаноидных проявлений является снижение содержания кальция в крови с изменением состояния его и нарушением равновесия электролитов на клетках исполнительных органов (нервной и мышечной ткани). Соотношение кальция и калия в связи с понижением содержания первого нарушается в пользу относительного преобладания последнего, причем нередко при тетании наблюдается и асболютное повышение калия. Как известно, нормальная функция клетки зависит от нормального соотношения этих двух важнейших электролитов на ее поверхности. Кальций понижает степень возбудимости нервно-мышечного аппарата, а калий ее повышает. Таким образом, ведущую роль в генезе тетании играют нарушения обмена кальция в организме, которые создают условия для повышенной возбудимости нервно-мышечного аппарата.

Наряду с этим, однако, необходимо отвести должное место другому очень важному обстоятельству, играющему несомненную роль в генезе тетанического симптомокомплекса. Уже давно было обращено внимание на то, что в крови и моче паратиреоидектомированных животных и людей, больных тетанией, обнаруживаются значительные количества гуанидина и метилгуанидина. В свое время на основании этих фактов Патон высказал предположение, что в развитии тетании главную роль играет интоксикация организма этими веществами, наступающая вследствие выпадения функции паращитовидных желез,—последним он приписывал обезвреживающую роль в организме. С установлением роли паращитовидных желез в обмене кальция и с выяснением значения нарушений последнего в патогенезе симптомокомплекса тетании теория Патона все же не потеряла своего значения. Несомненно, что накопление токсических веществ в организме, так называемых биогенных аминов, имеет немаловажное значение в развитии данного заболевания. Опыт показывает, что введение животным гуанидина вызывает болезненное состояние, совершенно аналогичное тетании, причем в зависимости от дозы можно получить картину как явной, острой тетании, так и скрытой. Сам гуанидин, как показывают исследования, не оказывает действия на возбудимость, в особенности нервно-мышечного аппарата, как механическую, так и гальваническую. Предполагают, что повышенная возбудимость этого аппарата обусловливается изменением калий-кальциевого равновесия на клетках (Цондек и Бенат), соответствующим изменениям у больных тетанией.

Е. Франк полагает, что гуанидин, каким-то образом нарушает соединение кальция с коллоидами плазмы и ведет к уменьшению уровня его в крови. Необходимо согласиться с тем, что одной из функций паращитовидных желез является нейтрализация образующихся в организме токсических веществ. Экспериментально доказанное влияние мясной пищи на проявление тетаноидных приступов у паратиреоидектомированных животных говорит за то, что местом происхождения этих токсических веществ служит желудочно-кишечный канал. В норме токсические вещества, попадая с кровью воротной вены в печень, обезвреживаются последней. При понижении функции паращитовидных желез барьерная функция печени, как предположил Шефер и экспериментально доказали Савич и его сотрудники, понижается, и токсические вещества проникают в общий круг кровообращения.

Нельзя не придавать значения в патогенезе если не всех, то во всяком случае некоторых клинических форм тетании сдвигу кислотно-щелочного равновесия. В настоящее время мнения почти всех авторов сводятся к оценке тетании как алкалотического состояния. Низкое содержание кальция и повышенное содержание Н-ионов—два неразрывные явления, так как растворимость извести в крови связана с количеством бикарбоната. Значение алкалоза в патогенезе тетании подверждается тем, что в случаях скрытой тетании можно вызвать приступ судорог, если в организме создать состояние алкалоза путем усиленного выдыхания (проба с гипервентиляцией). Исследуемого субъекта заставляют в продолжение 10—15 минут сделать глубокие вдох и выдох от 15 до 30 раз в минуту. В случаях скрытой тетании появляются вначале симптомы Хвостека, Труссо (см. ниже), а затем и приступ тетаноидных судорог. Изменения в крови при этом выражаются в уменьшении CO_2, в увеличении pH, которое может достигнуть 7,65 (Гранд и Гольдман) и 7,79 (Девис, Хольден и Кенеуей), и в понижении содержания кальция с изменением форм состояния его в крови. Коллип, однако, считает, что алкалоз может играть известную роль в тетании, но не является неизбежным спутником ее.

Из сказанного вытекает, что генез тетании весьма сложен, и в развитии симптомокомплекса ее могут иметь значение различные факторы: и нарушения Са крови как результат понижения функции паращитовидных желез, и интоксикация организма продуктами нарушенного белкового обмена и состояние алкалоза.

Те формы тетании, которые протекают с пониженным уровнем кальция в крови, мы имеем право вполне определенно связывать с понижением функции паращитовидных желез; те же формы, где кальций в крови лежит в нормальных пределах, остаются не всегда ясными по своей патогенетической связи с поражением паращитовидных желез. Не нужно, однако, забывать и того, что при тетании, как и при других эндокринных заболеваниях, причина возникновения болезненного синдрома может обусловливаться не только нарушением функции железы, но и изменением адаптации исполнительными органами (в данном случае нервно-мышечным аппаратом) гормона, выделяемого железой в нормальном количестве.

Симптоматология

Тетания представляет собой клинический синдром, характеризующийся состоянием повышенной возбудимости нервной системы, моторной, сенсорной и автономной. На первом месте среди прочих симптомов этой болезни стоит склонность к судорогам. При явной тетании судороги наступают самопроизвольно. Судороги носят тонический характер, сопровождаются обычно сильными болезненными ощущениями и протекают то в виде следующих друг за другом нерезких и непродолжительных приступов, отделенных один от другого более или менее продолжительными промежутками времени, то в виде очень продолжительных тяжелейших судорожных состояний, но никогда в неосложненных эпилепсией случаях не сопровождаются потерей сознания. Легкие степени заболевания, так называемой латентной (скрытой) тетании, могут протекать без всяких видимых внешних проявлений; такие больные субъективно ощущают иногда неприятные парестезии в конечностях, чувство спазмов, похолодания, «ползания мурашек», не сопровождаемые судорогами. При наличии достаточно выраженной склонности к судорогам последние у больного легко могут быть вызваны теми или иными сильными раздражениями: механическими, болевыми, термическими и пр. Латентная тетания под влиянием воздействия некоторых факторов как-то: инфекции, беременность, интоксикации и пр. может переходить в открытую форму, проявляясь в приступах судорог.

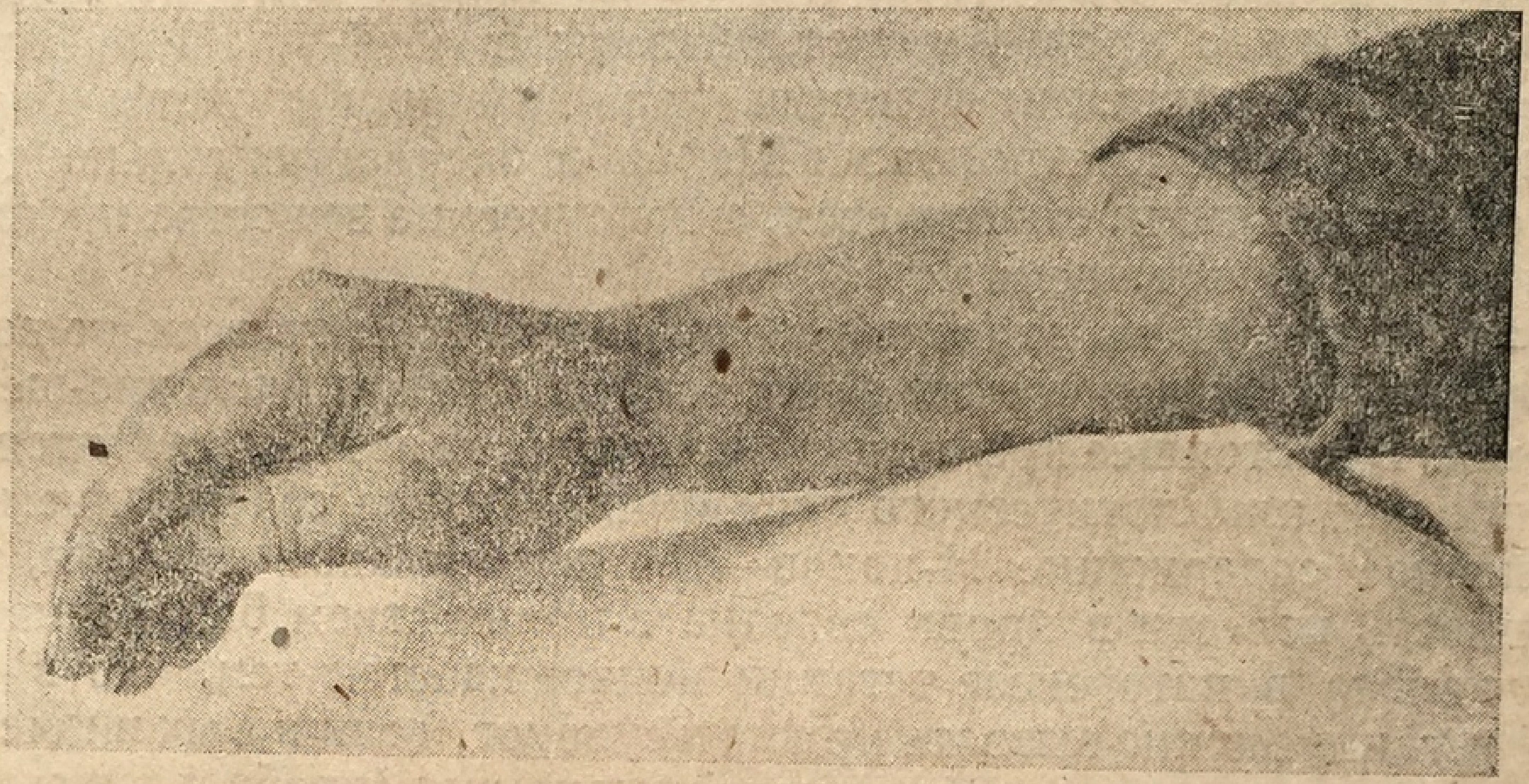


Рис. 190. Рука во время тетанического приступа

Судороги при тетании обычно носят избирательный характер, поражая определенные группы мышц, симметрично с той и другой стороны, чаще всего в страдание вовлекаются мышцы верхних конечностей, несколько реже—мышцы нижних конечностей. Нередко при тяжелых формах заболевания наблюдаются судороги в мышцах лица, значительно реже туловища, грудобрюшной преграды, и в исключительных случаях, преимущественно у детей, они распространяются на мускулатуру внутренних органов (гортань, желудок). На конечностях судороги распространяются преимущественно на сгибательные группы мышц, отчего при приступах конечности принимают своеобразное типичное для тетании положение. Верхние конечности принимают следующее положение: плечо несколько приведено к туловищу, предплечье согнуто в локтевом суставе, кисть согнута в лучезапястном и пястно-запястном суставах, пальцы сжаты и слегка склонены к ладони, большой палец приведен. Положение кисти и пальцев во время приступа судорог получило название «руки акушера» по некоторому сходству с положением кисти врача, готового приступить к гинекологическому исследованию (рис. 190).

При распространении судорог на нижние конечности последние представляются вытянутыми, стопа искривлена внутрь, пальцы находятся в положении подошвенного сгибания, большой палец покрыт остальными и подошва вдавлена в виде желоба. При вовлечении в судорожное сокращение аддукторов ноги резко прижаты друг к другу.

Судороги в мышцах лица придают последнему характерное выражение: рот при судорогах губных мышц принимает вид так называемого «рыбьего рта», или имеется risus sardonicus, если судорогами поражены мышцы, идущие к углам рта; при судорожном сокращении жевательных мышц (m. masseter et m. temporalis) получается тризм. Веки полуопущены, брови сдвинуты. Во время судорог произвольные движения пораженными мышцами для больного становятся невозможными. Сведенные мышцы тверды, их с трудом удается вытянуть, а по прекращении вытягивания они возвращаются в прежнее положение. При распространении судорог на мышцы туловища (что наблюдается довольно редко) вследствие судорожного сокращения межреберных мышц, мышц живота и диафрагмы у больных отмечается резкое расстройство дыхания. Иногда констатируется ригидность позвоночника, а при судороге шейных и спинных мышц позвоночник выгибается назад. Одновременно с судорогами конечностей и туловища может быть спазм голосовой щели (ларингоспазм). Ларингоспазм у взрослых наблюдается редко, у детей же он представляет частое проявление тетании, причем у детей ларингоспазм может наступать вне зависимости от общих распространенных судорожных приступов. При ларингоспазме наблюдается большей или меньшей интенсивности инспираторная одышка. Дыхание становится шумным, лицо цианотично, на губах появляется пена. В тяжелых случаях больной теряет сознание, а при затянувшемся приступе может наступить смерть при явлениях отека легких.

Приступы судорог при тетании наступают как самопроизвольно, так и в связи с теми или иными физическими раздражениями: ушиб, мускульное напряжение, вытягивание конечностей, перегревание тела (например, горячая ванна) или резкое охлаждение; психические возбуждения—испуг, волнения—также могут способствовать появлению приступа.

На повышенной возбудимости двигательных нервных стволов основан ряд чрезвычайно характерных для тетании симптомов, позволяющих обнаружить тетанию вне приступов, а также скрытые формы заболевания. Сюда относится—симптом Хвостека (или «феномен лицевого нерва»), свидетельствующий о повышенной механической возбудимости лицевого нерва. Симптом Хвостека вызывается постукиванием перкуссионным молоточком или пальцем по стволу лицевого нерва у места его выхода около наружного слухового прохода, вслед за чем у больного тетанией наступает сокращение соответствующих лицевых мышц. Симптом Хвостека получается положительным как правило у всех больных явной формой тетании, при скрытой тетании он получается в большинстве случаев. Различают три степени симптома: Хвостек I—получается сокращение мышц всей области, иннервируемой лицевым нервом; Хвостек II—сокращение мышц в области крыла носа и угла рта; Хвостек III—сокращаются только мышцы угла рта. Наблюдается параллелизм между степенью тяжести заболевания и степенью симптома Хвостека: Хвостек I соответствует тяжелой степени заболевания, Хвостек III—легкой. В тяжелых случаях даже легкое поглаживание щеки вызывает симптом Хвостека. Менее надежным и далеко не постоянным является симптом Вейса, заключающийся в том, что при постукивании у наружного края глазницы (по верхней веточке n. facialis) получается сокращение круглой мышцы век и лобной. Следующим симптомом, наличие которого всегда свидетельствует о тетании, а отсутствие еще не исключает последней, является симптом Труссо. Получается он путем сильного перетягивания (до исчезновения пульса) плеча жгутом или резиновой манжетой для измерения кровяного давления. Спустя 2—3 минуты, а иногда почти сразу в перетянутой руке наступает типичная тетаническая контрактура с положением кисти в виде «руки акушера»; появлению судорог предшествует чувство резкого онемения и болезненности в пальцах. Причиной появления судорог при симптоме Труссо некоторые авторы считают давление на обнаруживающие повышенную чувствительность нервные стволы, лежащие в sulcus bicipitalis (Франкль-Гохварт), а другие (Шефер)—рефлекс со стороны центральной нервной системы.

При быстром пассивном сгибании ногой в тазобедреном суставе при вытянутом колене появляется судорога в разгибательных мышцах бедра с одновременной резкой супинацией стопы— симптом Шлезингера.

Состояние двигательных нервов при тетании, помимо повышенной механической возбудимости, характеризуется также резким повышением их электровозбудимости. На этом основан симптом, предложенный Эрбом и носящий его имя: при гальваническом токе, даже очень небольшой силы, наступает катодозамыкательное сокращение, которое при незначительном усилении тока переходит в катодозамыкательный тетанус. Иногда удается получить анодоотмыкательный тетанус и даже катодоотмыкательный. Исследование обычно производится на n. ulnaris. Нормальная возбудимость нерва КаЗС равна 1,5—1,8 mA, при тетании повышается до 0,3—0,5 mA. Нормально с трудом вызываемое КаОС силой тока в 10—11 mA при тетании легко получается при силе тока около 0,5 mA. У детей при исследовании симптома Эрба удобнее пользоваться малоберцовым нервом.

И. Гоффман доказал, что при тетании повышение механической и электрической возбудимости не только свойственно двигательным нервам, но также и чувствительным. Уже легкое надавливание на нерв дает парестезии, распространяющиеся в область разветвления данного нерва, в то время как в норме давление вызывает только местное ощущение. Этот симптом получил название симптома Гоффмана.

Раздражение гальваническим током чувствительных нервов у здорового также дает только локальное ощущение, и лишь при большой силе тока получается иррадиирующее ощущение, а при тетании последнее наступает уже при раздражении сравнительно слабым гальваническим током.

Сензорные нервы при тетании тоже находятся в состоянии повышенной возбудимости. При АЗ и АО тоны в норме воспринимаются при силе тока 4—4,5 mA, а при тетании слышимость наступает уже при 0,5 mA (симптом Хвостека младшего). Ф. Гохварт предложил аналогичный симптом для вкусовых нервов.

Вегетативная нервная система у больных тетанией находится в состоянии повышенной возбудимости, клинически выражающейся в склонности больных к потению, тахикардии и вазомоторным явлениям. Большинство больных на введение адреналина и пилокарпина дает повышенную реакцию (Фальта, Эппингер и др.). Однако в некоторых случаях реакция с этими фармакологическими раздражителями бывает пониженной (Цондек).

Чрезвычайно характерны и довольно постоянны в случаях хронической тетании трофические расстройства волос, ногтей и зубов, аналогичные наблюдаемым при экспериментальной тетании у животных. Волосы становятся тонкими, сильно секутся, выпадают, ногти делаются ломкими, исчерченными и иногда вследствие воспалительного процесса в корне ногтя отпадают. Изменения со стороны зубов, впервые описанные Эрдгеймом, сводятся к дефектам эмали, недостаточному обызвествлению дентина, отчего они становятся очень ломкими и легко выкрашиваются.

В довольно большом проценте случаев у больных тетанией развивается катаракта, быстро прогрессирующая и ведущая к слепоте. В молодом возрасте чаще развивается ядерная форма катаракты как с корковыми изменениями, так и без них; в преклонном возрасте—преимущественно корковая.

Со стороны органов дыхания каких-либо постоянных изменений не обнаруживается.

Сердечно-сосудистая система отражает на себе состояние повышенной возбудимости вегетативной нервной системы.

Функция желудочно-кишечного тракта у больных тетанией нередко бывает нарушенной. Имеются как секреторные (гастросуккорея, гиперхлоргидрия), так и моторные (пилороспазм, поносы) расстройства. Иногда эти нарушения являются сопутствующими, вторичными, в отдельных же случаях они первичны, и тетания развивается на почве этих расстройств.

Со стороны костной системы у взрослых больных тетанией каких-либо уклонений от нормы не удается обнаружить; у детей обращает внимание частое сочетание тетании (спазмофилии) с рахитическими изменениями в костях.

Психика больных тетанией обычно не изменена. В отдельных случаях, однако, отмечались сочетания с психозами (Крепелин)—маниакальным состоянием и повышенной психической возбудимостью (Цондек). Нередко у больных наблюдается склонность к неврастеническим и истерическим реакциям, и таким образом возникают смешанные формы истерии и тетании.

Необходимо отметить наблюдаемые нередко рядом авторов, а также и нами случаи сочетания тетании с эпилепсией. Очевидно, что те же условия, которые обеспечивают состояние повышенной возбудимости нервных стволов, способствуют и снижению «судорожной толерантности» клеток коры мозга. В случаях сочетания тетании с эпилепсией можно наблюдать снижение умственного уровня и даже дементность.

Наиболее частым уклонением от нормы со стороны картины крови при тетании является лейкоцитоз с относительным увеличением числа лимфоцитов и эозинофилов, а также гиперглобулия, в особенности после тяжелых припадков и у больных с желудочно-кишечной формой тетании.

Со стороны биохимии крови при тетании наиболее резкие и постоянные изменения отмечаются в минеральном составе, в первую очередь в содержании кальция,—характерно пониженное содержание кальция в крови. При этом обычно наблюдается известный параллелизм между степенью тяжести тетанических проявлений и снижением против нормы уровня кальция крови. Цифры в 4—5 мг% (вместо нормальных 9—11 мг%) являются при тяжелых формах тетании нередкой находкой. В легких случаях, а также и при некоторых тяжелых формах болезни (желудочно-кишечная тетания, тетания беременных) уровень кальция крови может быть нормальным. По данным Шпиглера и Штерна в норме на долю ионизированных солей кальция приходится, в среднем, 28%, неионизированных—45% и коллоидальных—27%. Эти же авторы доказали, что при тетании прежде всего уменьшается или вовсе исчезает коллоидальная фракция кальция, причем уровень всего кальция, определяемый методом Крамер-Тисдаля, может оставаться близким к нормальным цифрам. Эти данные помогают понимать наблюдаемое иногда несоответствие между нормальным или почти нормальным содержанием общего кальция в крови и резкими проявлениями тетании.

Пониженное содержание кальция крови является отражением нарушенного обмена последнего. До сих пор еще нет достаточных данных для суждения о всех деталях этого нарушения. На смену ранее существующему предположению о задержке кальция в организме (Финкельштейн, Штельцнер, Сильвестри и др.) явилось представление о тетании как о «кальциевом диабете» (Мак Коллум и др.), т. е. об избыточной потере кальция организмом. Новейшие данные об изменении баланса кальция при гиперпаратиреозах, когда наблюдается обеднение организма кальцием за счет усиленного выведения его из организма, ставят под сомнение представление о тетании (гипопаратиреозе) как о «кальциевом диабете». Повидимому, при тетании имеется нарушение усвояемости кальция и задержки его в крови и в некоторых тканях без значительного обеднения таковым организма в целом. Некоторые авторы находили пониженное содержание кальция в мозгу и нервной ткани у умерших от тетании. Из других катионов крови наиболее резкие сдвиги отмечаются в содержании калия: количество последнего обычно повышено и в некоторых случаях значительно превосходит нормальные цифры (20 мг%). Содержание натрия и магния в большинстве случаев нормально. Содержание фосфора в крови при тетании или отвечает нормальным цифрам или несколько повышено; по некоторым авторам (Элиас, Шпигель) у больных детей старшего возраста и у взрослых содержание фосфора в крови как правило повышено. По нашим наблюдениям у больных вне приступов содержание фосфора нормально или слегка повышено, во время приступа или непосредственно после него содержание фосфора повышено, иногда до весьма высоких цифр.

В активной реакции крови при тетании наблюдается сдвиг в щелочную сторону. Тетания должна рассматриваться как типичное состояние алкалоза, обусловленного понижением содержания кальция в крови.

Основной обмен вне приступов уклонений от нормы обычно не представляет. Во время приступа он повышен. В тех случаях, когда вне приступов имеется повышенный или пониженный основной обмен, обычно отмечаются сопутствующие тетании нарушения функции щитовидной железы.

Углеводный обмен, нарушения которого констатировались некоторыми авторами у паратиреоидектомированных животных в виде снижения толерантности к углеводам, у больных тетанией не обнаруживает уклонений от нормы. Содержание сахара натощак лежит в нормальных пределах, несколько понижаясь во время приступа и после него. Гликемическая кривая после нагрузки сахаром не дает каких-либо постоянных уклонений от нормального типа.

При тетании наблюдаются очень глубокие нарушения белкового обмена. Расстраивается межуточное расщепление белка вследствие, повидимому, нарушения функции печени (Фальта, Савич и др.). В крови и в моче заметно повышается содержание азота, амиака, аминокислот и креатинина; в моче появляются отсутствующие обычно в ней различные протеиногенные амины, как, например, гистамин, тирамин, метилгуанидин. Наличие этих веществ долгое время давало основание рассматривать тетанию как проявление аутоинтоксикации.

Клинические формы

Различают несколько клинических форм тетании. Все они довольно однообразны по своим проявлениям, но разнообразны по этиологии и по особенностям патогенеза.

Классической формой тетании является паратиреопривная тетания, развивающаяся в связи с удалением паращитовидных желез. К этой форме относятся случаи тетании после удаления зоба, когда при операции удаляются все или часть паращитовидных желез или последним наносится травма, ведущая к понижению их функции. В прошлом, до открытия паращитовидных желез и выяснения их значения в организме, послеоперационная тетания была нередким осложнением операции струмектомии.

В настоящее время с ней приходится встречаться значительно реже. Послеоперационная тетания может проявиться через различные промежутки времени после операции. Иногда приступы судорог наступают уже спустя несколько часов после операции, в других случаях—спустя несколько дней и даже недель. К этой же клинической форме следует отнести случаи тетании, развивающиеся после травмы в области шеи (огнестрельное или ножевое ранение, кровоизлияние при ушибе, сдавлении). Во всех случаях как послеоперационной, так и травматической тетании имеет место выключение полностью или частично паращитовидного аппарата и в связи с этим недостаточное поступление в кровь его гормона. Во всех случаях, относящихся к этим формам, как правило имеется более или менее значительное снижение уровня кальция в крови.

Эти формы тетании могут протекать весьма различно по степени выраженности синдрома—как остро, в некоторых случаях временами с более или менее длительными ремиссиями, так и латентно. В тяжелых случаях, когда имеет место полное удаление всех паращитовидных железок, тетания наступает через очень короткий промежуток времени после операции, протекает очень бурно и быстро ведет к смерти, если не будет применено соответствующее лечение. В иных случаях острые явления постепенно стихают, и тетания переходит в хроническую форму, с наступающими время от времени рецидивами тетаноидных явлений; иногда же все явления бесследно исчезают,—в последних случаях можно думать о наступившем восстановлении функции паращитовидных желез, травмированных во время операции.

Близкой к вышеописанной группе стоят довольно редко встречаемые случаи тетании, развивающиеся вследствие рубцовых изменений или разрушения паращитовидных желез в результате сифилитического (гуммозного) или туберкулезного поражения таковых, или вследствие вовлечения их в воспалительный процесс при тиреоидите. В этих случаях содержание кальция в крови подобно предыдущим формам обычно бывает снижено. Эти формы развиваются постепенно, протекают хронически и дают нередко более или менее длительные ремиссии.

В детском возрасте наблюдается особая форма тетании—так называемая детская тетания (спазмофилия, или спазмофильный диатез). Установлено, что эта форма тетании связана с условиями питания и часто встречается у детей, искусственно вскормленных, живущих в дурных гигиенических условиях, редко бывающих на свежем воздухе. Очень часто тетания у детей сочетается с более или менее резко выраженными рахитическими изменениями. Тетания может проявляться в течение всего детства, но особенно большой процент (88% по Филиа) падает на возраст до трех лет.

По некоторым авторам это заболевание встречается не одинаково часто в разных странах: в Австрии и Германии, например, тетания наблюдается чаще, чем во Франции. В основном детская тетания имеет те же проявления (в виде контрактур конечностей), как и у взрослых, но приступы их у детей бывают обычно более продолжительными, чем у взрослых. У детей частым проявлением тетании является спазм голосовой щели—ларингоспазм, что у взрослых наблюдается чрезвычайно редко. Ларингоспазм может наступать как одновременно с контрактурами мышц конечностей, так и независимо от них. Приступ ларингоспазма начинается шумным вдыханием, затем дыхание прерывается, и ребенок начинает задыхаться, лицо, вначале бледное, становится синим, глаза широко раскрыты и неподвижно смотрят в одну точку, конечности холодеют, затем дыхание останавливается и смерть кажется неминуемой, но через несколько секунд ребенок делает громкий прерывистый вдох, такой же прерывистый выдох — и постепенно налаживается правильное дыхание. Легкие припадки заканчиваются в несколько секунд, тяжелые длятся минутами и могут привести к смерти от асфиксии. Смертность при ларингоспазме по некоторым статистикам достигает 40%. Вне припадков ларингоспазма ребенок чувствует себя хорошо, и только наличие почти во всех случаях симптомов Хвостека, Труссо и Эрба позволяет обнаружить тетанию. Обострения с появлением приступов судорог и ларингоспазма наблюдаются в последние зимние и в первые весенние месяцы; тогда же наблюдается и повышенная смертность от тетании. Летом обычно наступает ремиссия. У детей, не погибших от ларингоспазма, с течением времени, в связи с улучшением питания и укреплением организма явления тетании постепенно стихают, а затем и совершенно прекращаются.

При вскрытии умерших от тетании детей очень часто находят морфологические изменения в паращитовидных железах (Эшерих, Эрдгейм, Арвье и др.), но не всегда, — в отдельных случаях они оказываются неизмененными. Это служит поводом некоторым авторам сомневаться в патогенетической связи спазмофилии с поражением паращитовидных желез. Однако чрезвычайно эффектное терапевтическое действие паратиреоидного экстракта Коллипа, устраняющего все проявления спазмофилии, значительно уменьшает основания для подобных сомнений.

Из клинических форм тетании, наблюдаемых у взрослых, чаще всего встречается так называемая идиопатическая тетания (Цондек), развивающаяся без видимой причины. Эта форма протекает обычно, хронически, с обострениями, падающими на весенние и осенние месяцы. Мужчины заболевают чаще, чем женщины. У больных этой формой тетании пониженное содержание кальция в крови свидетельствует о патогенетической связи ее с понижением функции паращитовидных желез. Этиологический момент в большинстве случае установить не удается. Вероятно, решающим моментом является конституциональная неполноценность паращитовидного аппарата, отвечающего понижением своей функции на воздействие тех или иных вредных экзогенных и эндогенных моментов. При этих формах, протекающих длительно, довольно часто развиваются изменения трофического порядка: катаракта, выкрашивание зубов, выпадение волос и пр.

В некоторых местах (Вена, Будапешт и др.) тетания встречается особенно часто, принимая характер эндемии. Давно уже отмечалось при этом, что лица некоторых профессий (портные, сапожники) дают особенно большой процент заболевания тетанией. Была даже выделена особая форма заболевания—так называемая «тетания рабочих». Имеется полное основание считать, что в происхождении этой формы тетании этиологическим моментом являются дурные санитарно-гигиенические условия быта, питания и работы, а не специфичность профессии. В Вене, Будапеште и других городах, где тетания наблюдается «эндемически», заболевают преимущественно лица из беднейших слоев пролетариата, ведущего полуголодное существование и, в первую очередь, рабочие вышеназванных профессий, находящиеся в особенно тяжелых условиях. В условиях СССР, где благосостояние рабочего класса поднято на значительную высоту, не приходится наблюдать эндемий тетании и преимущественных заболеваний тетанией лиц каких-либо определенных профессий.

Некоторые авторы выделяют в особую форму так называемую инспираторную тетанию, проявляющуюся судорожными приступами, наступающими у больного после частых и глубоких дыхательных движений. Уже выше было сказано, что форсированное дыхание (вернее—

выдыхание) усиливает тетанические проявления у больных как явной, так и скрытой тетанией вследствие наступающего при этом сдвига pH крови в щелочную сторону. К этой форме следует относить те случаи, когда у больного появлению тетанического приступа предшествуют частое глубокое вдыхание и выдыхание. Такая форма тетании встречается не часто и, повидимому, представляет собой сочетание скрытой тетании с истерией; начало приступа (учащенное дыхание) представляет собой не что иное, как проявление истерии.

Желудочно-кишечная форма тетании, впервые описанная Куссмаулем, отличается особенно тяжелым течением. Она развивается в связи с желудочно-кишечными заболеваниями: гастроэктазией, стенозом привратника, когда в желудке скапливается большое количество пищи, извергаемой периодической обильной рвотой. При этом тяжелые судорожные схватки в области желудка сопровождаются судорогами конечностей и затрудненным дыханием вследствие судорожного сокращения диафрагмы. Мы наблюдали тяжелые проявления тетании у молодой женщины, страдающей поносами, рвотой и резкими истощением: больная погибла, аутопсия дала поражение саркомой забрюшинных лимфатических желез и атрофию слизистой желудка и кишечника. Желудочно-кишечная форма тетании обычно протекает с нормальным содержанием кальция в крови, и основным патогенетическим моментом, повидимому, здесь следует считать алкалоз, наступающий вследствие удаления из организма (со рвотными массами) большого количества кислоты. Токсическое действие продуктов брожения, всасываемых из желудка, также может иметь известное патогенетическое значение. Желудочно-кишечная форма по сравнению с другими формами тетании дает особенно большой процент смертности.

Тетания беременных относится к числу тяжелых форм тетании, встречаемых, к счастью, довольно редко. Заболевание наступает внезапно в последние месяцы беременности, протекает остро и часто заканчивается смертью, если не произвести искусственного прерывания беременности или если не наступают самопроизвольные роды. С прекращением беременности тетания прекращается.

Тетания в послеродовом периоде (период лактации), описанная Франкль-Гохвартом, встречается не часто и отличается также большой тяжестью течения. Керер нашел у беременных в $^1/_3$ случаев положительный симптом Хвостека, а Зейц в 80%—повышенную электровозбудимость. В периоде лактации нередко сохраняются эти признаки повышенной возбудимости нервно-мышечного аппарата. Патогенетическая связь нарушения функции паращитовидных желез и тетании у беременных весьма вероятна, учитывая то, что в процессе беременности в организме женщины наступают резкие изменения, особенно в ее эндокринной системе. При наличии конституционально-наследственной лабильности паращитовидного аппарата под влиянием беременности, очевидно, может наступить гипофункция такового.

Тетанию при инфекционных заболеваниях, протекающую обычно в латентной форме, а иногда и с отдельными явными проявлениями, наблюдают при брюшном тифе, малярии, грипе, суставном ревматизме и некоторых других инфекционных заболеваниях. С прекращением инфекции исчезают и тетаноидные явления. В очень редких случаях острая инфекция может быть этиологическим моментом в развитии стойкой тетании путем непосредственного поражения паращитовидных желез возбудителем инфекции. К этой же группе относится латентная тетания при тяжелых формах туберкулеза, что по Шлезингеру наблюдается не редко.

Тетания при отравлении наблюдается при приеме некоторых ядовитых веществ: фосфор, морфий, свинец, окись углерода, кокаин, хлороформ и др. Экспериментальные исследования Рудингера показывают, что вышеперечисленные яды сами по себе у нормальных животных не вызывают тетании, но при частичном удалении у них паращитовидных желез вызывают приступы тетании. Исходя из этих данных, можно предположить, что отравление этими веществами вызывает тетанию у тех лиц, у которых паращитовидные железы конституционально неполноценны. Отравление спорыньей (эрготином) также дает явления чрезвычайно схожие с симптомокомплексом тетании.

Ясно выраженный симптомокомплекс тетании представляется настолько типичным как по характеру судорог, так и по локализации, что не представляет затруднений при постановке диагноза.

Напомним, что судороги при тетании носят тонический характер, болезненны и никогда не сопровождаются потерей сознания, прикусыванием языка, непроизвольным мочеиспусканием, что резко отличает тетанию от эпилепсии. Надо помнить, однако, о встречающихся случаях сочетания тетании с эпилепсией, когда тетаноидные приступы чередуются с эпилептоидными или имеют смешанную картину. В периоде вне приступа диагноз ставится на основании наличия симптомов Хвостека, Труссо, Эрба и др. Наличие этих же симптомов, в особенности симптомов Труссо и Эрба, помогает и в определении латентной тетании. Необходимо помнить, однако, что у многих нервных и истощенных субъектов можно получить симптом Хвостека и обнаружить повышенную электрическую возбудимость; по отношению к таким субъектам в оценке симптомов и отнесении их за счет гипопаратиреоза следует подходить осторожно. Иногда возникают большие трудности при отграничении истерии—в тех случаях, когда больные истерией дают припадки, чрезвычайно схожие с тетаноидными, симулируя даже типичное для тетании положение «руки акушера», симптом Хвостека и другие. Решающим в таких случаях моментом, исключающим тетанию, служит нормальная электровозбудимость нервно-мышечного аппарата или исчезновение симптома Хвостека при отвлечении внимания больного.

У больных тетанией вне приступа установлению диагноза помогает проба с гипервентиляцией (см. выше), вызывающая появление приступа судорог. В случаях латентной тетании эта проба способствует более четкому выявлению симптомов Хвостека, Труссо и др. Правильность клинической диагностики подкрепляется данными исследования крови на кальций, содержание которого в крови во многих случаях тетании бывает пониженным. Однако всецело полагаться на количество кальция в крови нельзя,—нередко при наличии даже явной тетании уровень его лежит в нормальных пределах, тем более в случаях скрытой тетании, когда в большинстве случаев обнаруживается нормальное содержание кальция. Фракционное исследование кальция, в частности, определение количества его, находящегося в коллоидальном состоянии, дает значительно более ценные данные для суждения о функциональном состоянии паращитовидных желез,—уменьшение этой фракции говорит о гипопаратиреозе.

Предсказание quo ad vitam при тетании находится в связи с остротой и тяжестью болезненных проявлений. Кроме того, прогноз стоит в зависимости от клинической формы заболевания. Общее правило таково: чем острее начало, чем тяжелее проявления тетании, тем серьезнее предсказание для жизни; особенно плох прогноз в тех случаях послеоперационной тетании, когда удаляются все паращитовидные железы. С другой стороны, постепенно и медленно развивающаяся тетания, протекающая хронически, дает благоприятное для жизни предсказание. Больные с хронической тетанией могуть доживать до старости, сохраняя, в общем, удовлетворительное состояние. Правда, и при хронически протекающей тетании предсказание требует известной осторожности: под влиянием тех или иных эндогенных или экзогенных моментов благоприятно протекающее заболевание может дать тяжелое обострение, ведущее к смерти.

Из отдельных клинических форм имеют более плохой для жизни прогноз детская тетания, дающая значительный процент смертности, тетания беременных, тетания, связанная с желудочно-кишечными заболеваниями, и тетания послеоперационная. Смерть при тетании может наступить внезапно в момент приступа от асфиксии (ларингоспазм), от судороги сердечной мышцы (Herztetanus). В других случаях наступлению летального конца предшествует развитие тяжелой кахексии в результате тяжелых нарушений обмена, интоксикации и истощающих больного расстройств пищеварения (рвоты, поносы).

«Идиопатические» формы тетании имеют благоприятный для жизни прогноз.

Что касается предсказания в смысле излечения, то почти при всех формах тетании оно неблагоприятно. Исключения составляет тетания при инфекционных заболеваниях и отравлениях,—здесь наблюдается полное прекращение болезненных проявлений по миновении инфекции или интоксикации. При тетании беременных роды обычно ведут к клиническому выздоровлению; однако, надо всегда иметь в виду, что при этих формах повторение условий, способствующих выявлению заболевания (беременность, инфекции и пр.), может вызвать вновь тетаноидные состояния. При детской тетании с возрастом нередко наблюдается полное исчезновение всех болезненных проявлений,а иногда заболевание переходит в хроническую форму. Полное выздоровление в случаях послеоперационной тетании наблюдается очень редко; обычно эти формы, если не заканчиваются летально в остром периоде, принимают хроническое течение. Однако все же в единичных случаях бурно проявившаяся послеоперационная тетания может совершенно прекратиться, может наступить полное выздоровление: здесь приходится думать или о восстановлении кровообращения в паращитовидном аппарате, нарушенного во время операции, или о компенсации оставшимися железками образовавшегося в связи с удалением части их дефицита паратиреоидного гормона в организме.

«Идиопатические» формы тетании имеют плохой прогноз в смысле выздоровления: при этих формах, протекающих длительно, с обострениями в весеннее и осеннее время, особенно часто наблюдают характерные для тетании трофические расстройства (катаракта, выкрашивание зубов и пр.).

Лечение

Поскольку в основе большинства форм тетании лежит выпадение или понижение функции паращитовидных желез, естественно, что замещающая органотерапия этого заболевания представляет особенно большое значение и практический интерес. По отношению к ряду клинических форм тетании (послеоперационной, травматической, детской, «идиопатической») замещающая органотерапия должна быть поставлена во главу всех других лечебных мероприятий. При лечении других форм—желудочно-кишечной, беременных, материнской—замещающая органотерапия хотя и отступает на второй план перед другими лечебными мерами, все же сохраняет большое подсобное значение. До последнего десятилетия органотерапия тетании являлась мало эффектной в силу того, что не было биологически активных гормонопрепаратов из паращитовидных желез. Открытие Коллипом метода изолирования гормона паращитовидных желез, давшее в руки врача высоко активный лечебный препарат, послужило к тому, что замещающая терапия тетании стала весьма благоприятной задачей медицины.

Имеющиеся в настоящее время препараты паратиреоидного гормона (за границей—парагормон, у нас в СССР—паратиреокрин) при применении у больных тетанией дают блестящий терапевтический эффект (Коллип, Давидсон, Лиссер, Шепардсон, Гоаг, Ривкин, Преображенский, Хворов и др.). Названные препараты являются биологически стандартизованными, что обеспечивает точность дозировки при их применении. При правильно выбранной дозе паратиреокрина уже спустя сутки после начала инъекций наступает значительное ослабление судорожных явлений, а на 2—3-и сутки—полное прекращение их. Через 4—5 дней обычно исчезают вначале симптом Труссо, а затем и симптом Хвостека. Общий уровень кальция в крови, однако, в течение нескольких дней продолжает оставаться на прежних низких цифрах, и только спустя 7—8 дней отмечается постепенное нарастание его до нормального уровня, увеличение же содержания коллоидальной фракции кальция наступает сразу же после начала лечения и идет параллельно устранению симптомов болезни (Шпиглер и Штерн). Содержание фосфора в крови в тех случаях, где оно бывает повышенным, падает до нормы.

При установлении дозы паратиреокрина следует подходить индивидуально к каждому больному. В легких случаях бывают достаточны небольшие дозы: 10—30 коллиповских единиц (0,5—1,5 см^3) pro die, в тяжелых 40—100 единиц (2—5 см^3). Общее правило таково: следует начинать лечение с больших доз, чтобы быстро избавить больного от мучительных приступов, затем дозу постепенно снижать, учитывая кумулятивные свойства паратиреоидных препаратов. Лучший эффект достигается при введении суточной дозы и в два приема. Для грудных детей предложен следующий расчет дозировки препарата (Гоаг и Ривкин): на каждый килограмм веса ребенка и на каждый недостающий до нормы миллиграмм-процент кальция крови берется 5 единиц Коллипа. Пример: ребенок весит 5 кг, кальция в крови—6 мг% (недостает до нормы 3 мг%), доза: $5 \times 3 \times 5 = 75$ коллиповских единиц. Эта доза вводится в несколько приемов в течение только первых суток, после чего полученный эффект поддерживается ежедневным введением $^1/_5$—$^1/_8$ первоначальной суточной дозы. Длительность лечения—1—2 месяца, причем раз в 5—6 дней у больного необходимо проверять уровень кальция в крови, чтобы избежать нежелательных явлений передозировки. Повышение кальция за пределы 12 мг% считается нежелательным, а выше 15 мг%—опасным. Проведенный курс лечения паратиреокрином дает во многих случаях стойкую ремиссию, остающуюся на более или менее длительный срок по прекращении инъекций.

Одновременно с применением паратиреокрина целесообразно давать кальций внутрь ($CaCl_2$—5—10% по 1 столовой ложке 2—3 раза в день или молочнокислый кальций по 3—5 г в день). Препараты кальция, как известно, и сами по себе способны смягчить тетанию, а при достаточной дозе—устранять ее проявления, но действие их чрезвычайно кратковременно. С целью купирования приступа вводится $CaCl_2$ внутривенно по 5—10 см^3 в 10% растворе.

Ежедневное повторение вливаний поддерживает ремиссию; в случае отсутствия паратиреокрина этот метод имеет значение при лечении сезонных обострений тетании.

Второй путь замещающей терапии—пересадка паращитовидных желез—несомненно заслуживает внимания, так как нередко дает хорошие результаты (Шнейдер, Эйзельсберг, Бродский и др.). Обычно применяется гетеропластическая пересадка. Для пересадки пользуются железами мелкого или крупного рогатого скота. В целях успеха приживления имплантата предложено выбирать животное по принципу каталазного индекса, беря животное с индексом, близким к индексу больного (Бродский). Пересадка производится в подкожную клетчатку или в толщу мышц брюшной стенки или груди. Мы наблюдали двух больных, у которых в течение двухтрех лет после пересадки не было никаких проявлений тетании. Пересадка косточки, имеющая целью создание депо кальция, не оправдывает себя на практике.

В последнее время при лечении тетании с успехом применяются препараты витамина D (вигантоль, витаминоль). Действие витамина D на динамику обмена кальция, как показывают экспериментальные данные, во многом аналогично действию паратиреоидного гормона. Особенно рекомендуются названные витаминные препараты при лечении тетании у детей.

При лечении детской тетании главное внимание должно быть обращено на назначение правильного питания ребенка. Заболевшие дети, находящиеся на искусственном вскармливании, должны быть переведены на женское молоко; им назначаются препараты кальция, рыбий жир или витаминоль, но все же самым целесообразным является назначение паратиреокрина.

Немаловажное значение придается диете при лечении тетании у взрослых. Больные должны пользоваться молочно-растительными столом,— мясная пища способствует обострению проявлений тетании. Блюмом предложена специальная «защитная диета» при тетании, предусматривающая введение большого количества молока ввиду содержания в нем связанного с белком кальция.

Исходя из того положения, что тетания является алкалозом, предложено давать такие средства, которые способствуют сдвигу реакции в кислую сторону. Назначают хлористый аммоний от 3 до 7 г в день. При наличии ахилии несомненно показано применение больших доз соляной кислоты. Большого внимания и срочных терапевтических мер требуют тяжелые формы желудочно-кишечной тетании и тетании беременных. Здесь лечение паратиреокрином далеко не всегда дает даже временный эффект. При желудочно-кишечной форме производят повторные промывания желудка, назначают диету и в случае отсутствия успеха производят гастроэнтеростомию (в случаях наличия длительного застоя в желудке от механических причин).

Женщинам с явлениями скрытой тетании необходимо применять самые тщательные меры по предохранению от беременности.

Тетания при инфекциях или интоксикациях обычно не требует применения паратиреокрина. Все внимание должно быть обращено на борьбу с инфекцией или на выведение яда при интоксикации; при этом показано назначение препаратов кальция.

Что касается применения наркотических средств с целью купирования приступов тетании и ларингоспазма, то лучшее действие вне зависимости от клинических форм заболевания оказывают хлоралгидрат, пантопон, папаверин. Большие затруднения возникают при купировании приступа ларингоспазма у ребенка, не всегда поддающегося действию наркотических средств. При отсутствии успеха приходится прибегать к интубации или трахеотомии.

IV. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЗОБНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (GL. THYMUS)

Проф. Н. А. Шерешевский (Москва)

Несмотря на то что ряд экспериментально-биологических работ, особенно за последние годы (Клозе, Баш, Ашер и др.), в значительной мере выявил роль зобной железы как внутрисекреторного органа (см. выше), клиника заболеваний этой железы еще чрезвычайно мало изучена.

Клиницисты старались различные костные заболевания с нарушением общего развития свести к проявлениям пониженной деятельности зобной железы, сопоставляя в качестве подтверждающего обстоятельства, с одной стороны, результаты экспериментального удаления зобной железы, а с другой—констатируемую иногда на вскрытиях у этих больных с множественными костными поражениями значительную гипоплазию зобной железы. Однако все эти предположения в огромном большинстве случаев не получили подтверждения. Попытки отождествить клиническую картину, наступающую у животного после удаления зобной железы, с наблюдаемыми у некоторых больных признаками, напоминающими результаты тимектомии животных, не привели ни к чему, и мы должны признать, что клиника пониженной деятельности зобной железы нам, в сущности, до сих пор не известна. Так же безрезультатны оказались старания некоторых клиницистов лечить костные поражения (относимые предположительно к заболеванию зобной железы) препаратами зобной железы. И этот метод «ex juvantibus et nocentibus» не привел к желательным результатам.

Несколько лучше обстоит дело с изучением клиники так называемого «status thymicus», при котором отмечается обычно гиперплазия зобной железы, однако мы не вправе рассматривать гиперплазию зобной железы как фактор, обусловливающий повышенную секрецию этой железы.

Впервые Пальтауф (1889) указал на случаи внезапной смерти у детей, которые объяснялись сдавливанием трахеи резко увеличенной зобной железой.

Обращалось также внимание и на случаи внезапной смерти у взрослых, где на вскрытии обнаруживались лишь явления гиперплазии зобной железы и всего лимфатического аппарата (лимфатические железы, лимфатические фолликулы глотки, языка, селезенки, кишечной стенки и т. д.). Это состояние, которое обычно сопровождалось и некоторыми конституциональными аномалиями, как узость аорты, узость всей сосудистой системы, гипоплазия надпочечников и всей хромафинной системы, гипоплазия полового аппарата, женский тип оволосения на mons veneris у мужчин, и проявлениями частичного «инфантилизма» (см. соответствующую главу), стали обозначать как status thymico-lymphaticus.

Бартель предложил более общий термин для этого особого состояния организма—«гипопластическая конституция», считая status thimyco-lymphaticus лишь частичным проявлением этого status hypoplasticus. Как бы это состояние ни называлось, мы не знаем, прежде всего, обусловлено ли оно гиперплазией зобной железы. Одно можно сказать, что при случаях внезапной смерти от невыясненных причин (от первого же вдыхания хлороформа, эфира и др. при общем наркозе) мы действительно на вскрытии открываем status thymico-lymphaticus, являющийся выражением неполноценности организма, резким снижением его сопротивляемости к ряду лекарственных веществ, даже в терапевтических дозах оказывающихся для данного субъекта смертельными. Причина этой mors thymica, как называли эти случаи внезапной смерти, остается для нас невыясненной. Немецкие авторы (Шридде и др.) считали эту внезапную смерть результатом токсического влияния избыточно продуцируемых веществ зобной железы на сердце. Другие, как Бауер, считают гиперплазированную зобную железу лишь частичным проявлением общей конституциональной аномалии организма, и причиной смерти по их мнению следует скорее считать врожденную неполноценность всей сосудистой системы, особенно самого сердца, которое обнаруживает склонность к остро проявляющемуся смертельному мерцанию полостей сердца.

Здесь же следует отметить нередко подмечаемый status thymico-lymphaticus у больных с базедовой болезнью, что заставляет нас с особой осторожностью и бережностью относиться к этим больным, особенно когда заходит речь о необходимости оперативного лечения. В этих случаях общий наркоз строго противопоказан. Вряд ли справедливо предположение некоторых авторов, что увеличение зобной железы у этих больных обусловлено слабой инволюцией ее. Диагноз status thymico-lymphaticus у взрослых может быть поставлен на основании уже отмеченных особенностей и констатированием увеличения зобной железы (перкуссия, рентгеновский снимок), хотя это дело вовсе не такое легкое, как это может казаться. Проперкутировать увеличенную зобную железу далеко не так просто. На рентгенограммах увеличение зобной железы также получается очень редко. Облегчает диагноз наличие гиперплазированного доступного обследованию лимфатического аппарата (фолликулы спинки языка, миндалины, шейные, подмышечные и паховые лимфатические железы, селезенка), относительный лимфоцитоз крови, гипоплазия полового аппарата, гетеросексуальное оволосение и пр.

У детей status thymicus выявляется так называемой asthma thymicum, обусловленной сдавлением увеличенной зобной железой трахеи. Эта «астма» проявляется приступами удушья, кашля, стридорозного дыхания, цианозом и может привести к смерти. По мнению некоторых клиницистов с этим видом удушья можно бороться запрокидыванием назад головы ребенка.

Много фактов говорит против такого предположения о сдавлении трахеи, и, видимо, здесь все же имеется какой-то мало изученный токсический момент. Некоторыми хирургами рекомендовалась в таких случаях резекция у детей гиперплазированной зобной железы, что спасло жизнь этим детям.

О терапии status thymico-lymphaticus у взрослых говорить не приходится. Это конституциональная аномалия, требующая очень внимательного надзора за такими больными, именно ограждения по возможности от наркоза, различных интоксикаций и инфекций. Задача далеко не всегда выполнимая, что вполне понятно без всяких объяснений.

V. ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗГОВОГО ПРИДАТКА

Проф. Н. А. Шерешевский (Москва)

АКРОМЕГАЛИЯ

Акромегалия (от греческих слов ἄχρον—конечность и μέγας—большой) была впервые описана как самостоятельное заболевание французским невропатологом Пьером Мари (1886). Этот же автор указал и на патогенетическую связь описываемого заболевания с мозговым придатком. Болезнь имеет очень медленное развитие и характеризуется прежде всего увеличением конечностей. Встречается она обычно в возрасте между 20 и 30 годами, по мнению некоторых авторов—чаще у женщин (Леви), по мнению других—чаще у мужчин.

Что касается возраста, то заболевание это, вообще сравнительно редко встречаемое, наблюдается и в детском возрасте, и даже на склоне лет.

Патогенез

Патогенез в настоящее время хорошо изучен. Болезнь является результатом растущей аденомы из эозинофильных клеток передней доли мозгового придатка. Правда, в литературе встречаются описания отдельных случаев акромегалии, где мозговой придаток оказывался совершенно здоровым, но в этих редких случаях находили аденоматозные опухоли или на задней стенке глотки или в основной кости, что объясняется развитием аденом из клеток задней стенки глотки (из которых развивается передняя доля гипофиза), продвигавшихся по canalis cranio-pharyngealis во время формирования гипофиза в эмбриональной жизни.

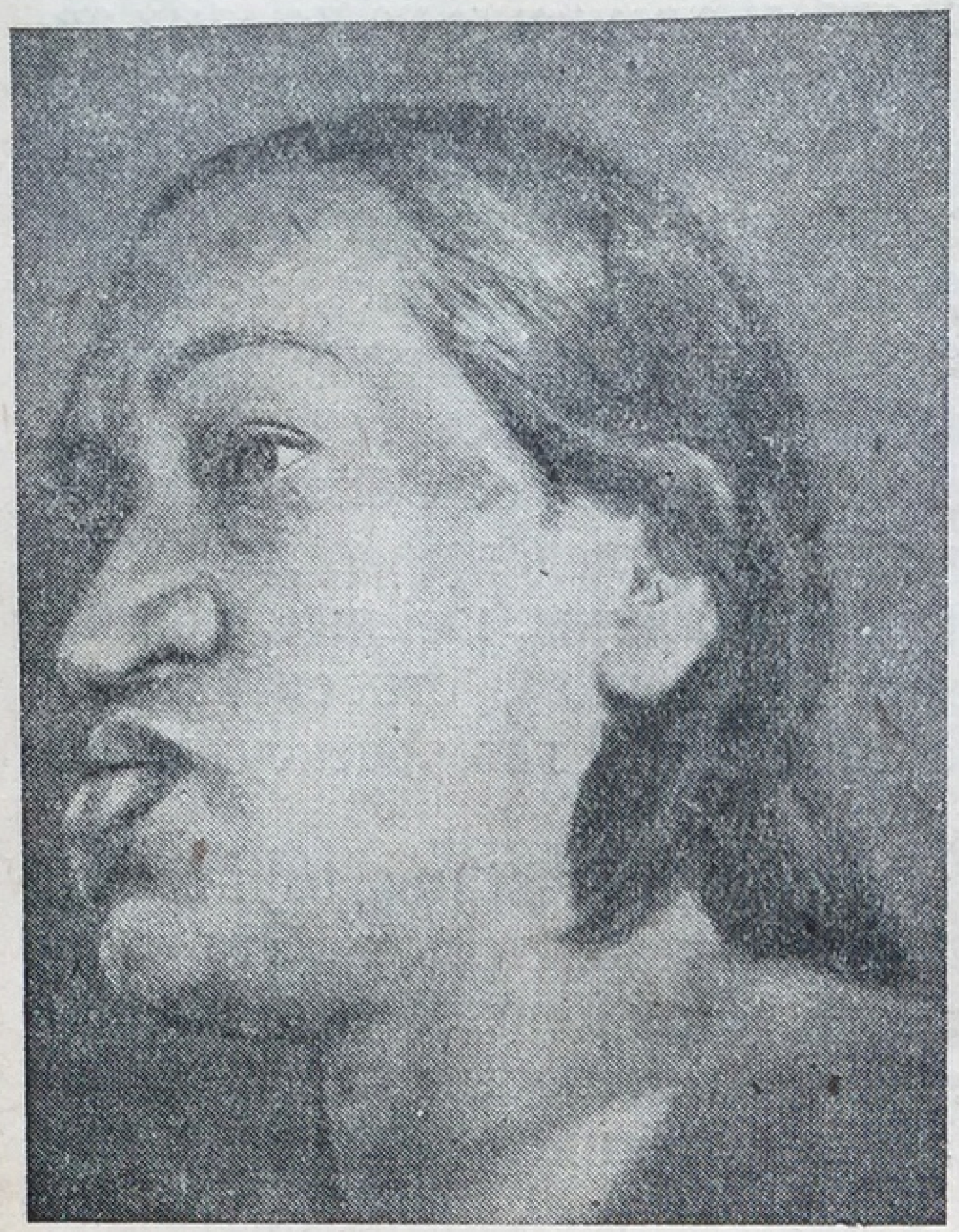


Рис. 191. Увеличение оконечностей лица у акромегалички (увеличение носа, ущей, утолщение губ, выпячивание нижней челюсти—прогнатизм). (Собств. наблюдения, 1933—1934.)

До последнего времени не удалось в эксперименте на животных воспроизвести наблюдаемой у человека акромегалии, и только недавно видимо сходная (но не идентичная) картина болезни получена была у одной породы собак (бульдоги) длительным кормлением их экстрактом из передней доли мозгового придатка.

Симптоматология

В резко выраженных случаях болезнь в основном характеризуется увеличением конечностей, усилением роста (в длину, в ширину или в обоих направлениях), увеличением в объеме внутренних органов, наличием резких изменений, главным образом, гиперпластического характера со стороны костного скелета, явлениями со стороны головного мозга, органов зрения, адинамией и, что особенно важно, резкими деструктивными изменениями со стороны турецкого седла, вызываемыми растущей опухолью мозгового придатка.

При первом взгляде на больного, страдающего акромегалией, получается впечатление, как будто мы рассматриваем больного через увеличительное стекло. Голова большая, выдаются надбровные дуги, выпирает вперед нижняя челюсть, зубы раздвигаются; вследствие выпячивания вперед нижней челюсти (прогнатизм) линии зубов челюстей не совпадают, язык большой (иногда как бы не помещается в полости рта, где ему делается тесно); губы заметно утолщаются, нижняя губа отвисает; нос увеличивается в объеме, делается мясистым, уши также могут увеличиваться (непостоянно); лицо делается грузным, несколько одутловатым, черты лица укрупняются, кости черепа утолщаются. Затылочные и теменные бугры резко выдаются, грудная клетка увеличивается в объеме, ребра делаются толще, межреберные промежутки шире обычного, вся грудная клетка может стать бочкообразной. Отмечается небольшой кифоз позвоночника. Кисть делается больше, пальцы удлиняются и утолщаются, рука делается

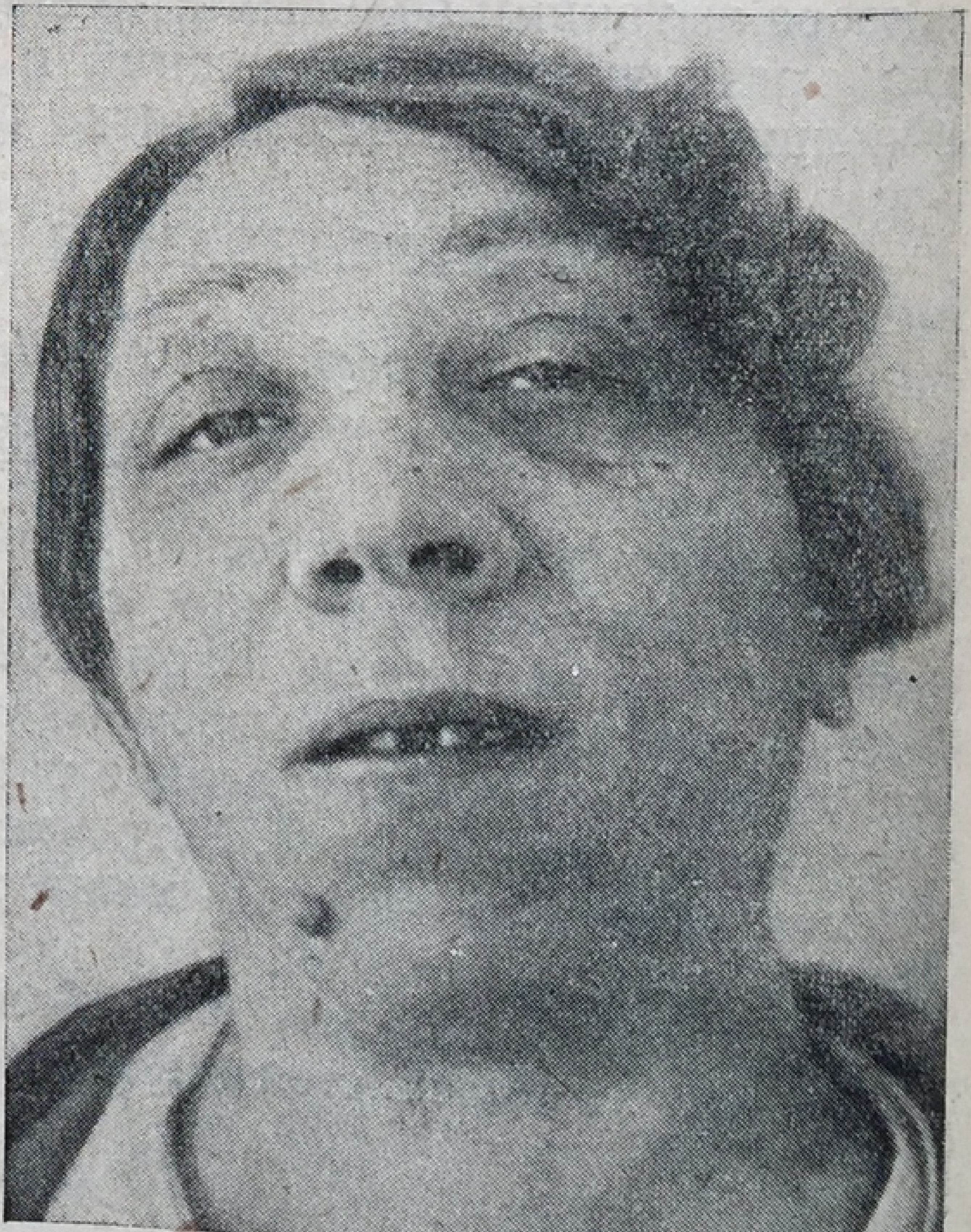


Рис. 192. Резкое укрупнение черт лица и расхождение зубов у больной-акромегалички. (Собств. наблюдение, 1930).

объемистее, перчатки становятся малы, кольца с пальцев не снимаются, как бы врезаются в мягкие части. То же самое наблюдается со стопами ног, сапоги не разнашиваются, а наоборот становятся тесными, и боль-

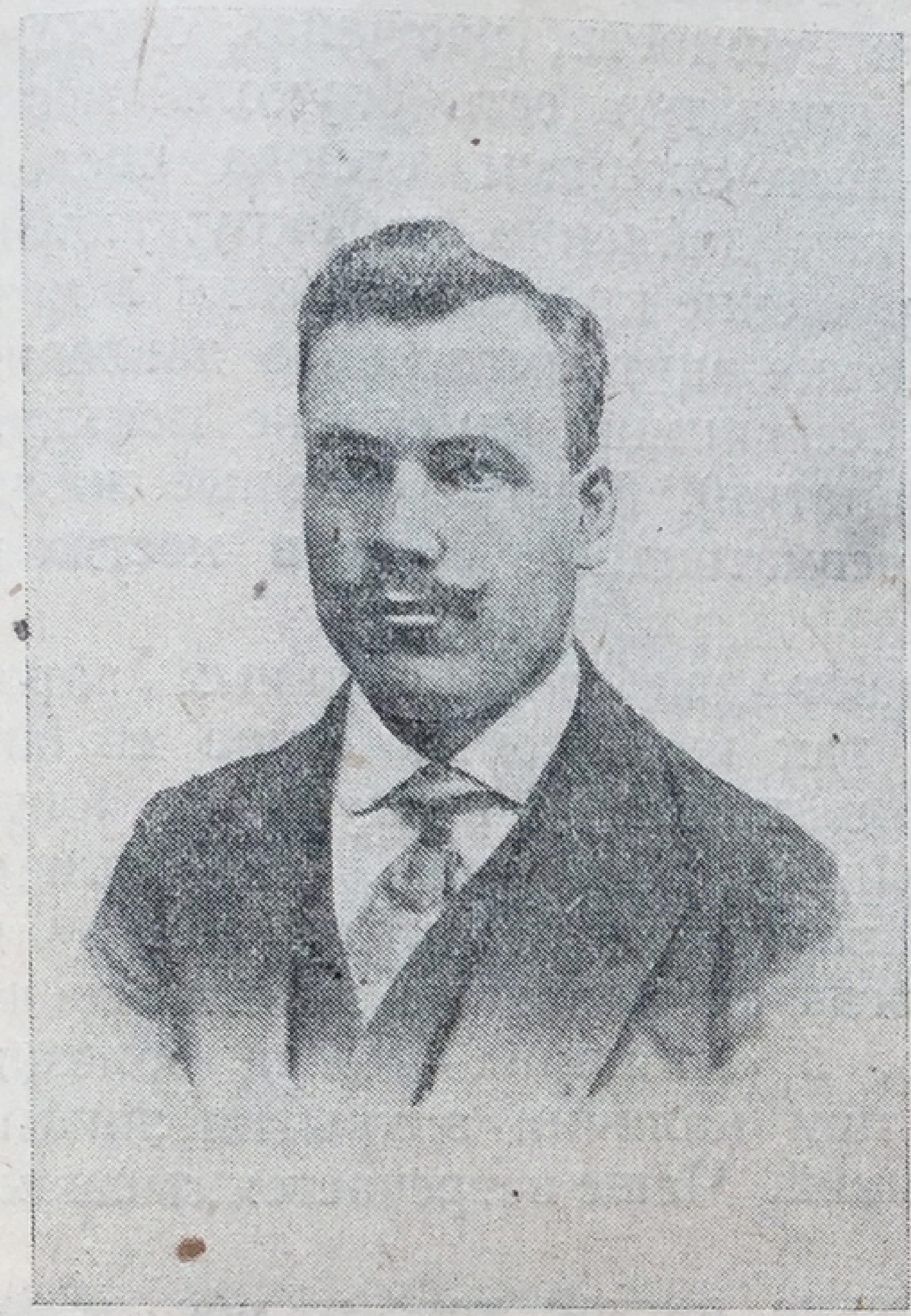


Рис. 193. Больной Ш. до развития акромегалии.

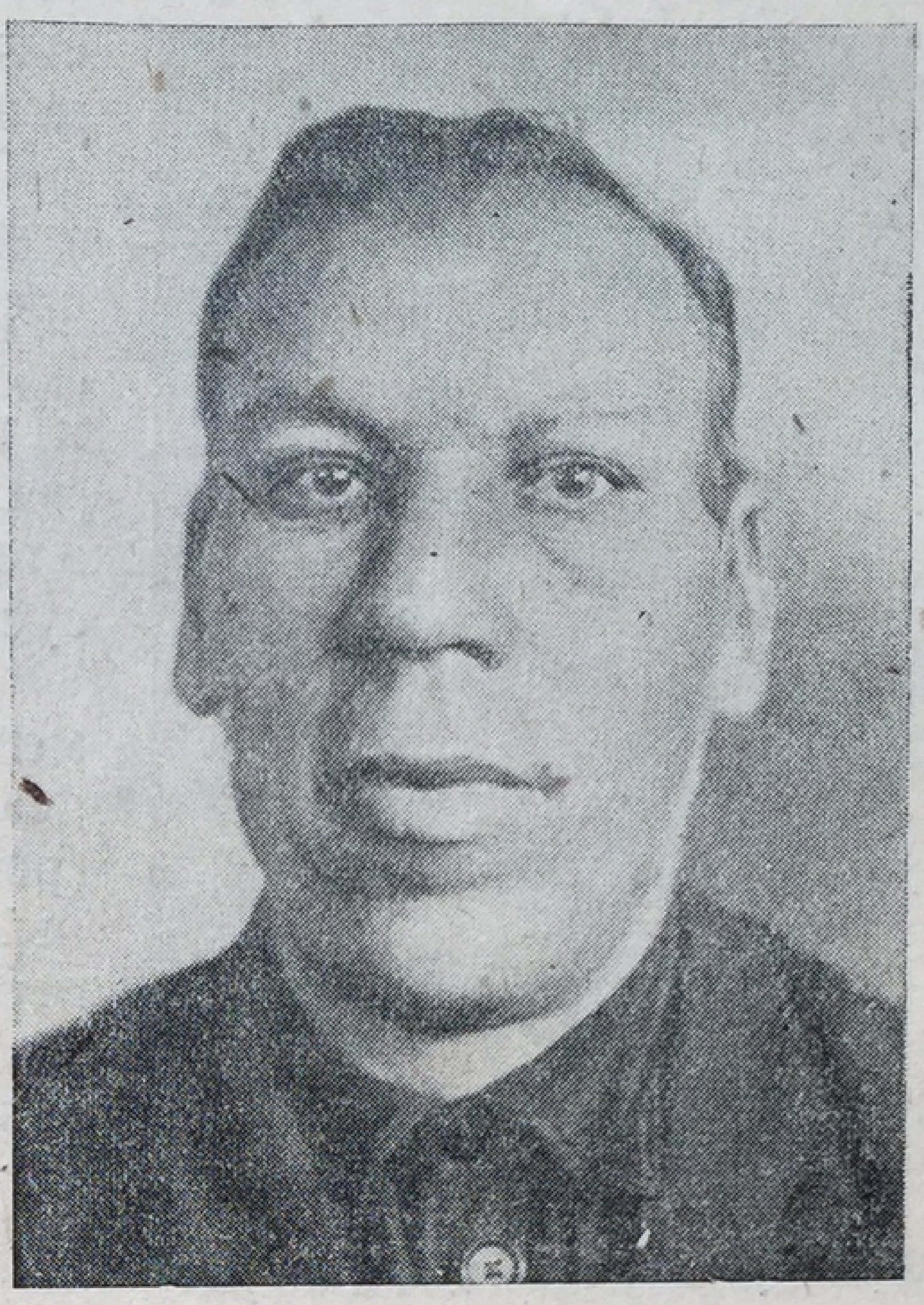


Рис. 194. Тот же больной Ш. 51 г., выраженный случай акромегалии. (Собств. наблюдение, 1933.)

ному приходится в году по 1—2 раза сменять ботинки на бо́льшие размеры. Весь костный скелет крупнеет и увеличивается в объеме, и наравне с ним утолщаются и мягкие части. Таким образом, весь облик больного в резко выраженных случаях заметно укрупняется.

Слизистые оболочки также утолщаются, утолщаются голосовые связки и голос делается грубым. Кожа утолщается и становится морщинистой, суховатой, иногда серовато-желтого цвета. Иногда наблюдается повышенная потливость. Волосы растут всюду на теле, сильно утолщены.

Со стороны внутренних органов отмечается так называемая спланхномегалия (увеличение внутренних органов в объеме). Так, сердце, печень, почки, селезенка, желудок, кишки, мозг, половые органы и пр. заметно увеличиваются в объеме. Отдельные клеточные элементы органов также увеличиваются в объеме. То же касается и мускулатуры, которая вначале утолщается; отмечается нарастание физической силы, которая в дальнейшем сменяется значительной мышечной слабостью. Грудные железы увеличиваются в объеме, иногда у женщин при этом выделяется молозиво. Половые железы увеличиваются в объеме, но половое чувство и потенция падают. Очень важным обстоятельством является увеличение в объеме и нарушение целости турецкого седла (растущая опухоль) и нарушение зрения (ограничение поля зрения, чаще в виде битемпоральной гемианопсии как результат давления растущей опухоли на перекрест зрительных нервов). Изменения в крови характеризуются явлениями анемии, эозинофилии, иногда наблюдается лимфоцитоз. Впрочем, изменения эти непостоянны.

Обмен веществ обычно несколько повышен. Граница усвояемости углеводов снижена, и в 25% случаев отмечается длительная гипергликемия и глюкозурия, переходящая в так называемый акромегалический диабет.

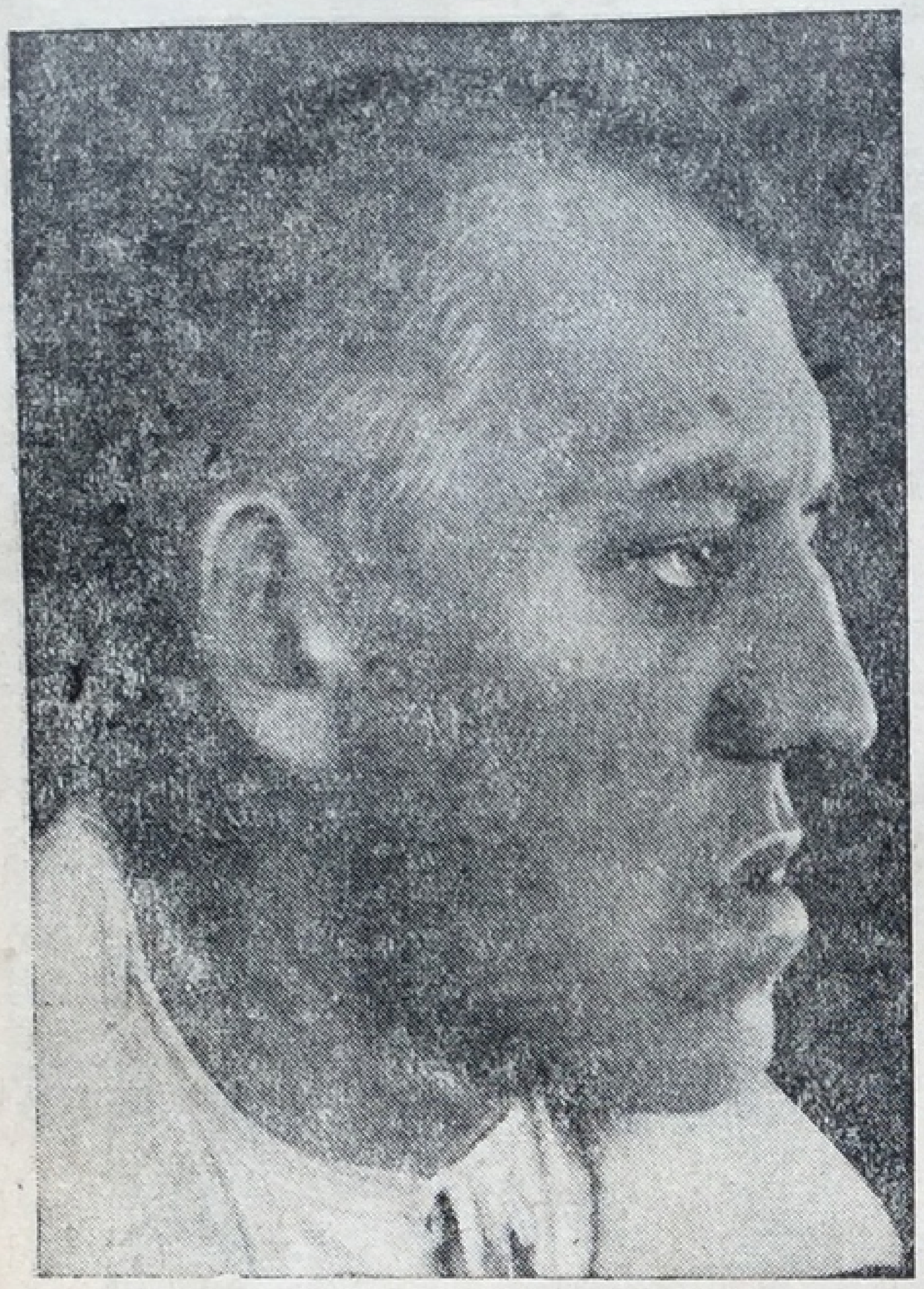


Рис. 195. Больной П. Резко выраженная акромегалия. (Собств. наблюдение, 1935.)

Со стороны нервной системы отмечаются головокружения, головные боли со рвотами, иногда чрезвычайно сильные (в сущности, растущая опухоль мозгового придатка есть опухоль мозга со всеми вытекающими отсюда последствиями, как давление на окружающие части, нарушение кровообращения в мозгу, повышение внутримозгового давления и т. п.), бессонница, изменение психики (вялость, апатия). Многие больные жалуются на ревматоидные боли в костях и суставах.

Различают два типа больных акромегалией: так называемые «type en large» (рост в ширину) и «type en long» (рост в длину). Возможно, что «длинный» тип возникает по преимуществу в период, когда эпифизарные линии еще не закрылись, а «широкий»—когда болезнь возникла при наличии закрытия эпифизарных линий. Чаще встречается смешанный тип.

Увеличение кистей рук и ног даже с утолщением эпифизов трубчатых костей, если при этом нет увеличения и укрупнения оконечностей лица (нижняя челюсть, нос, скулы и пр.), нехарактерны для акромегалии.

Нам пришлось наблюдать случай увеличения кистей рук и ног с резким утолщением эпифизов и костей голени, предплечья и барабанными пальцами у больного 26 лет при раке легкого (так называемая osteoarthropathie hypertrophiante pneumique—болезнь Мари).

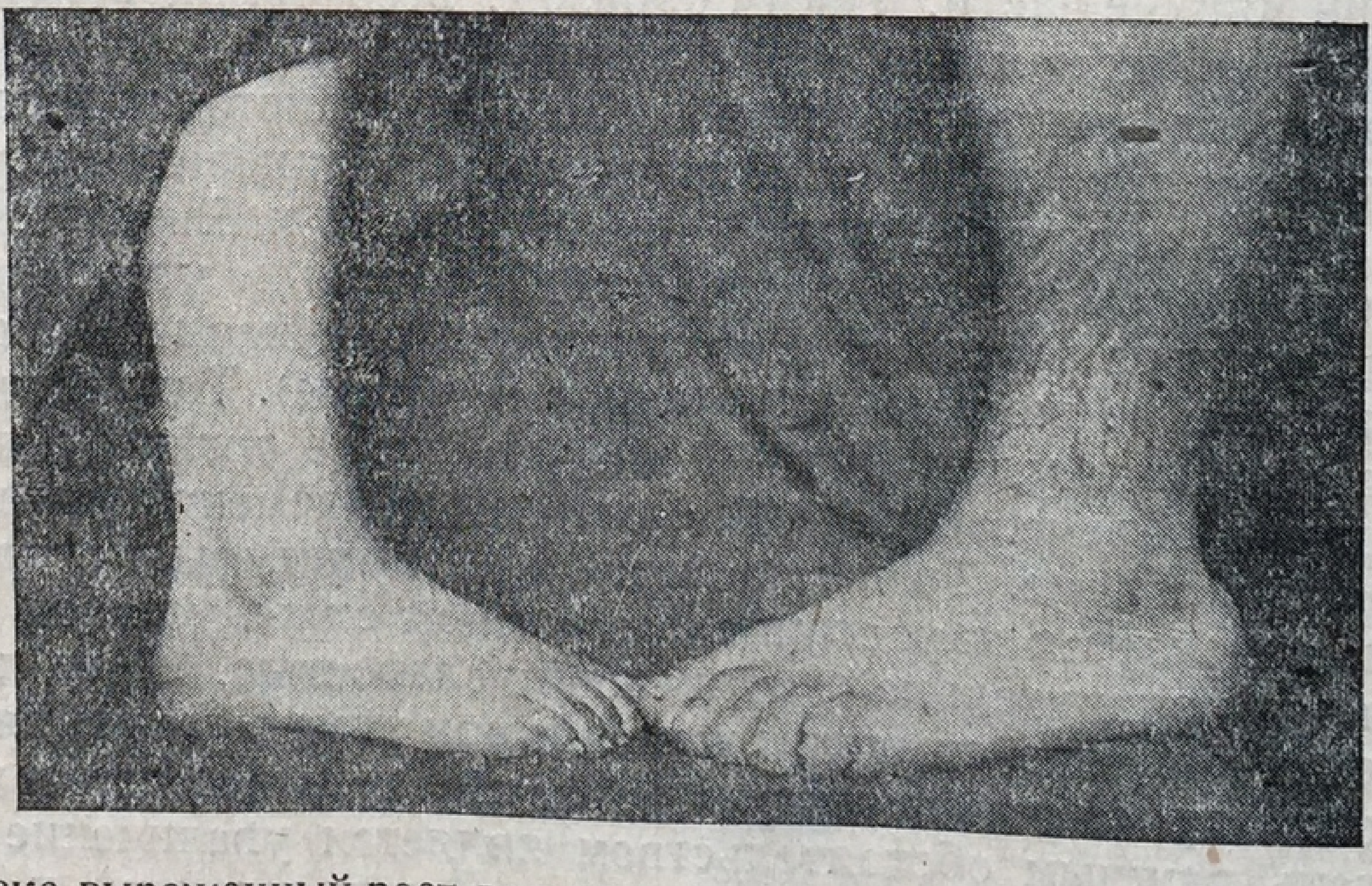


Рис. 196. Резко выраженный рост волос на ноге женщины 32 лет. Акромегалия. Слева нога здоровой женщины того же возраста.

Особенно большое значение приобретают наряду с изменениями во всем организме проявления со стороны эндокринного аппарата. Так, в большинстве случаев акромегалии отмечается увеличение щитовидной железы с легкими гипертиреозными проявлениями, что следует объяснить не только увеличением объема щитовидной железы как частичное выражение общей спланхномегалии, но и как усиление функциональной деятельности

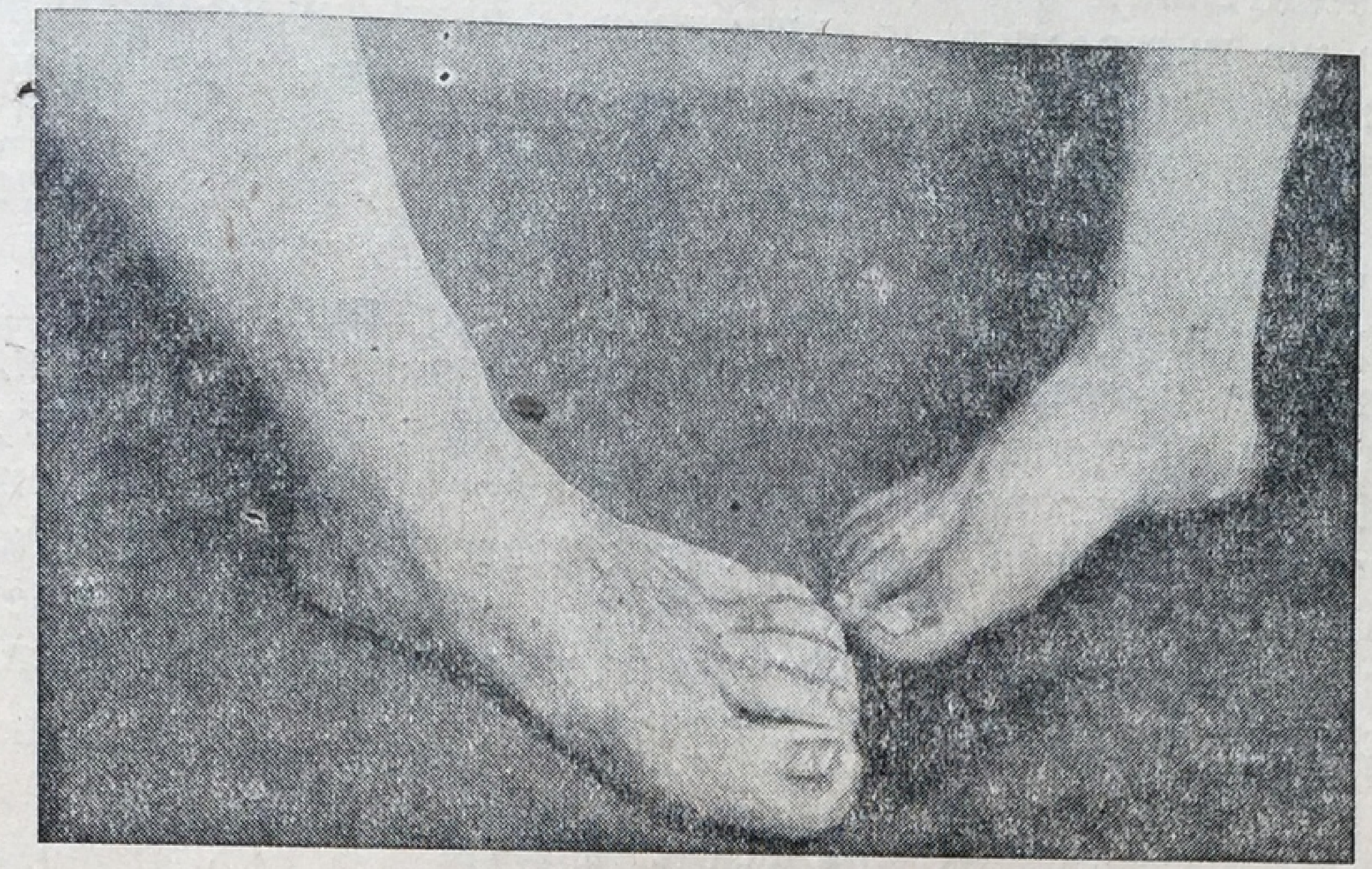


Рис. 197. Нога здорового (справа) человека. Нога акромегалика (слева). (Собств. наблюдения.)

щитовидной железы, вызванное, видимо, избыточно продуцируемым болезненно измененной передней долей мозгового придатка (обычно дело идет об эозинофильной аденоме его) тиреотропным гормоном.

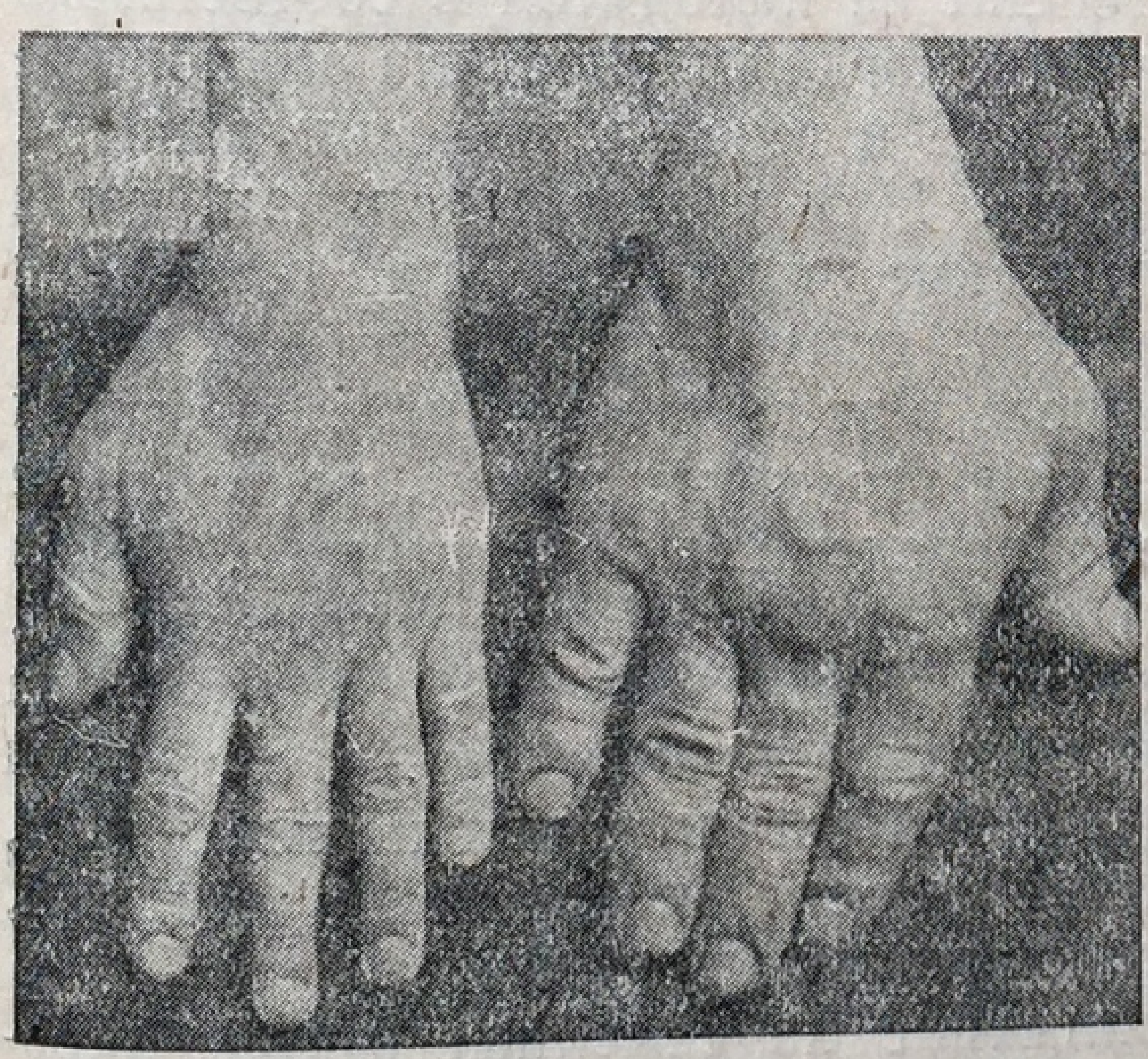


Рис. 198. Слева—рука здорового человека, справа—рука акромегалика (type en large). (Собств. наблюдение, 1935.)

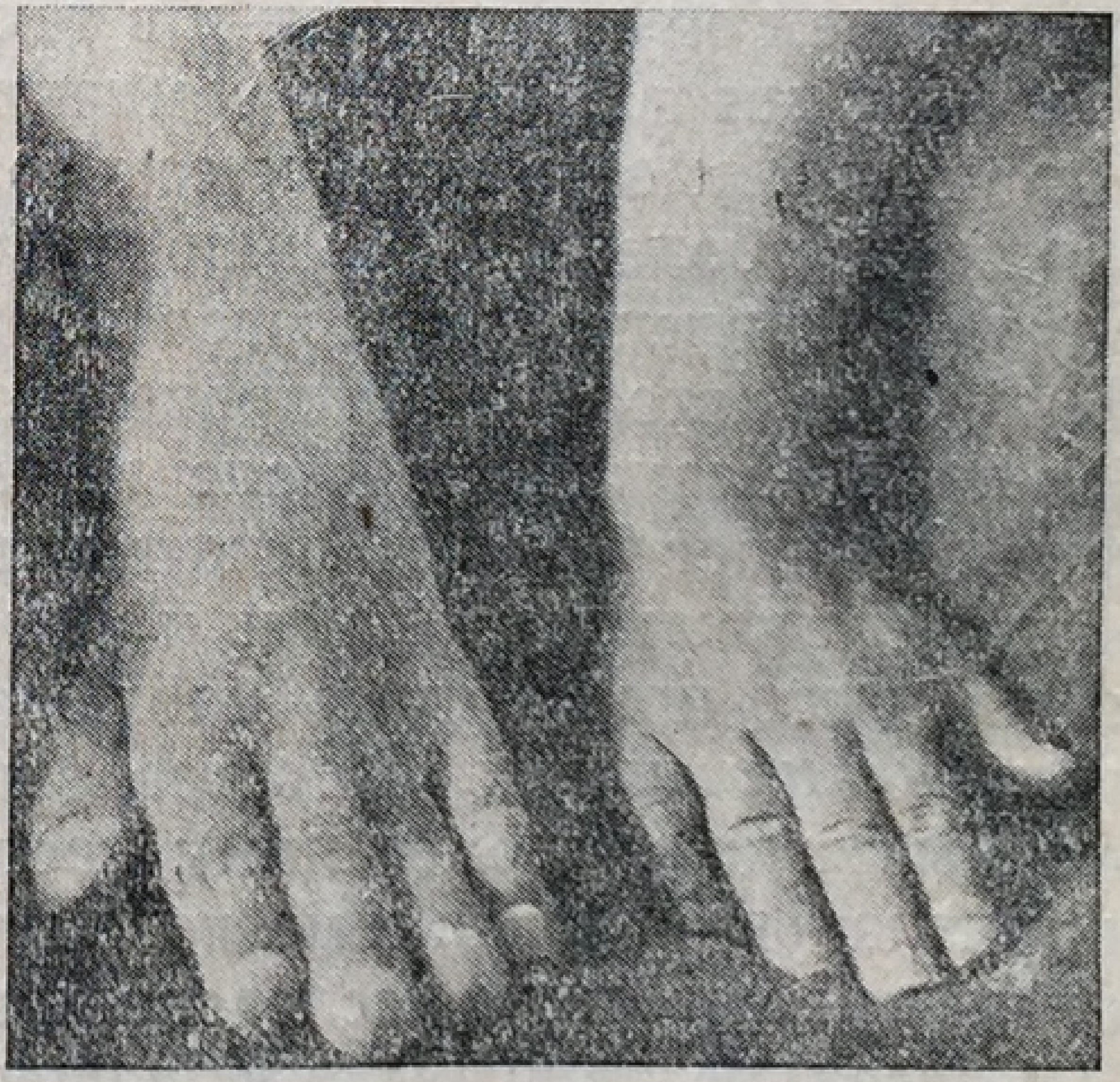


Рис. 199. Больной Б-в, 26 лет. Слева—типичный случай osteo-arthropathie hypertrophiante pneumique (болезнь Мари). Справа—рука здорового мужчины того же возраста. (Собств. наблюдение, 1935.)

Увеличение в объеме поджелудочной железы и ее инсулярного аппарата, казалось бы, должно было вести и к усиленной продукции инсулина и, стало быть, к повышению границы усвояемости углеводов, но на деле мы чаще видим обратное явление: граница усвояемости углеводов значительно снижена, наблюдается нередко гипергликемия и длительная глюкозурия, а подчас и картина настоящего сахарного диабета.

Надпочечники увеличиваются в объеме, в особенности же их кортикальный слой, что объясняют усиленной продукцией той же опухолью интерреналотропного гормона мозгового придатка. Это увеличение в объеме коркового слоя надпочечников, как думают, ведет к усилению оволосения, что нередко действительно имеет место у акромегаликов.

Особенно же интересным и существенно важным представляется нам изменение со стороны полового аппарата. Половые железы и половые органы хотя и увеличены в объеме (результат общего усиления роста и увеличения объема органов), но функционально их деятельность резко снижена. Мы уже говорили о падении полового чувства и потенции у мужчин; у женщин рано прекращаются менструации, и в дальнейшем их половой аппарат подвергается обратному развитию. Объясняется это, повидимому, тем обстоятельством, что растущая эозинофильная аденома из передней доли мозгового придатка в своем росте уничтожает базофильные клетки гипофиза, которые, как известно, являются местом продукции пролана (гонадотропного гормона), что и ведет к прекращению активирующего влияния этого гормона на половые железы. В связи с этим брак агромегаличек как правило бесплоден.

Клинические формы

Как и при всякой болезни, клинические формы ее зависят от того, в какой стадии мы наблюдаем больного. В самом начале заболевания все симптомы выражены очень неясно. Сильно сказывается на течении болезни доброкачественность или, наоборот, злокачественность растущей эозинофильной аденомы передней доли мозгового придатка. При этом надо, однако, иметь в виду, что часто длительность течения болезни и хорошее субъективное состояние ни в какой степени не находятся в соответствии с развитием опухоли, даже и в тех случаях, когда диагностика опухоли не подлежит ни малейшему сомнению. Многое в течении болезни зависит, разумеется, и от этиологического момента. Нам известны случаи, когда в основе болезни лежали сифилитические процессы на основании мозга (с вовлечением мозгового придатка), испуг, травма черепа и пр. Некоторые авторы даже провели параллель в этом отношении с базедовой болезнью, возникшей после испуга. Если это даже и так, то в основе таких случаев болезни лежит все же определенная конституция. Такой «акромегалоидизм» (Эрман и Динкин) описывался в литературе не раз, и нам часто приходилось наблюдать таких акромегалоидных больных, на протяжении многих лет остававшихся акромегалоидными (т. е. с чертами как бы легкой акромегалии); настоящей акромегалии у них не наступало, и признаков опухоли в мозговом придатке ни рентгенографическим путем, ни иными методами исследования установить нам не удалось.

Совсем недавно было обращено внимание на семейные формы акромегалии и акромегалоидную конституцию. Так, Куршман и Шипке (1934) сообщили о своих наблюдениях над одной семьей с акромегалоидной конституцией, в которой у одного из членов выявилась настоящая акромегалия.

Несомненно, представляет большой интерес и то обстоятельство, что иногда акромегалия сочетается с ожирением, несахарным диабетом, сахарным диабетом, иногда с микседематозными признаками. Эти явления следует объяснять нарушением гормональной продукции мозгового придатка, вызванной наличием опухоли, что станет понятно при ознакомлении с клиникой несахарного диабета, ожирения и пр.

Особый интерес для клинициста представляет, конечно, вопрос о начальных признаках акромегалии. С чего она начинается? Как уловить этот начальный признак, который позволит заподозрить начинающуюся акромегалию? Большинство авторов отмечает как начальный симптом увеличение оконечностей. Это неверно, так как увеличение оконечностей есть уже симптом поздний. Другие обращают внимание на расширение турецкого седла как на ранний симптом. И этот симптом, если только можно всегда придавать ему значение (по нашему мнению—далеко не всегда), является также симптомом уже довольно поздним. Ранними признаками акромегалии, которым необходимо придавать самое серьезное значение, обычно считают головные боли, ухудшение зрения. Самым же верным ранним признаком акромегалии является падение полового чувства и потенции у мужчин и уменьшение и даже внезапное прекращение менструаций у женщин. Этот признак является, несомненно, начальным, а в ряду других признаков, как головные боли, ухудшение зрения, ограничение поля зрения,—и ведущим. Объясняются половые расстройства, повидимому, тем, что в своем росте аденома разрушает базофильные элементы гипофиза, которые являются местом продукции гонадотропного гормона (пролана). Прекращение продукции пролана ведет, естественно, к прекращению его специфического воздействия на половые железы. Это обстоятельство мы считаем необходимым отметить вторично.

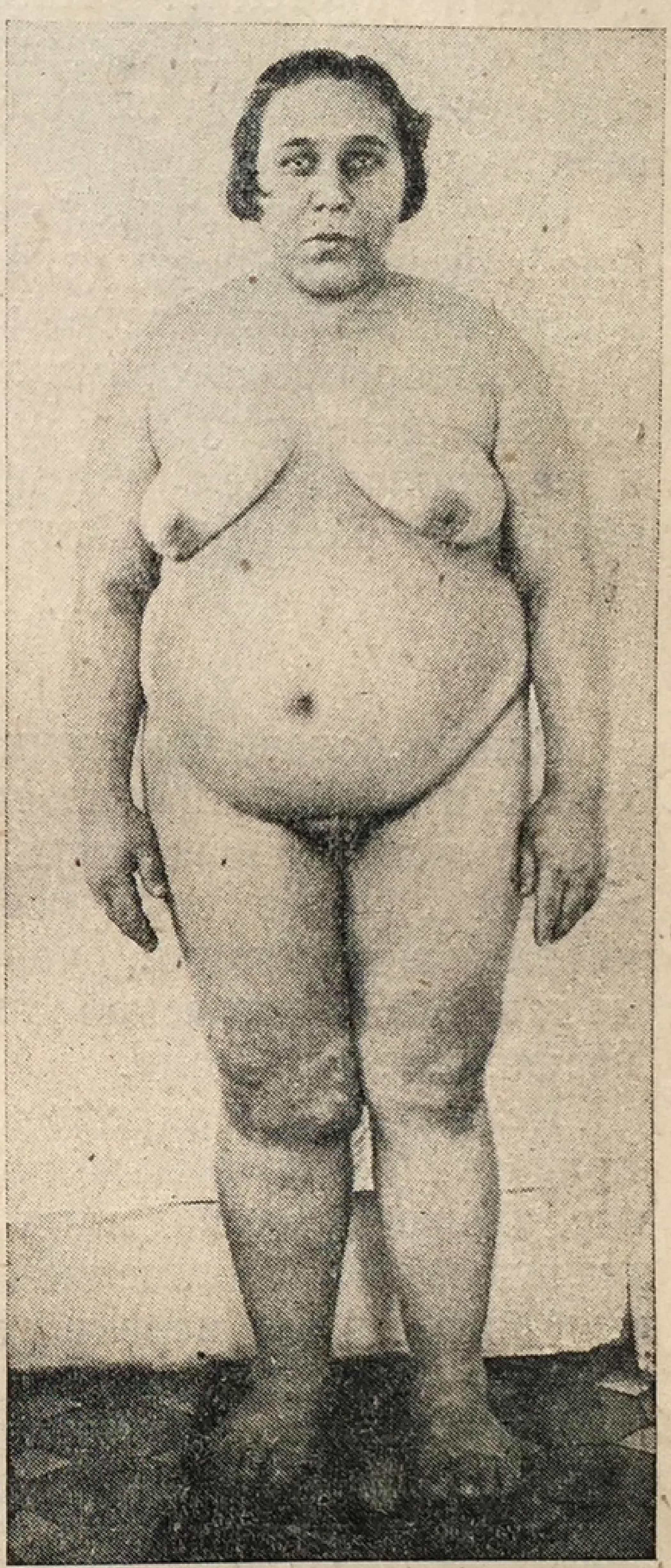


Рис. 200. Больная И-на. Акромегалия (type en large) в сочетании с значительным ожирением. Рост 149 см. Вес 102 кг. (Собств. наблюдение, 1935.)

То же мы можем сказать и о других новообразованиях гипофиза (опухоли, кисты и пр.), не дающих клинической картины акромегалии, но дающих хорошо уже изученную форму—dystrophia adiposo-genitalis hypophysaria. И в этих случаях, прежде чем удастся диагносцировать опухоль мозгового придатка, первым признаком является падение полового чувства и потенции у мужчин и прекращение менструаций у женщин, а далее уже нарушения зрения, головные боли и др.

Несомненно важным для клинициста представляется также вопрос о финальных стадиях болезни. На этот вопрос можно ответить, что все здесь будет зависеть от особенности течения данной формы и, главным образом, от степени злокачественности аденомы, если именно эта причина, а не какая-либо иная лежит в основе болезни. Обычно в тяжелых случаях дело кончается смертью при явлениях растущей опухоли мозга с полной или частичной слепотой в зависимости от давления на перекрест зрительных нервов с последующей атрофией зрительных нервов и маразмом.

Диагноз выраженных форм акромегалии не представляет никаких затруднений. Диагноз труднее в начальных стадиях развития болезни, но все-таки возможен, если принимать во внимание все те признаки, которые характерны для развивающейся акромегалии, о чем выше было сказано подробно. Приходится уделять особое внимание рентгенографическому исследованию турецкого седла. Снимки необходимо делать повторно;

тогда, нередко, удается проследить, как растет опухоль из гипофиза, расширяя вход в турецкое седло, вызывая узуры в стенках, и на каждом из последующих снимков можно видеть, как меняются размеры турецкого седла и увеличиваются разрушения его стенок.

Иногда же опухоль как бы останавливается в своем росте, и разрушение турецкого седла не прогрессирует, размеры железы не увеличиваются, и болезнь протекает чрезвычайно медленно.

В одном случае, который мне пришлось наблюдать, даже половое чувство и potentia были сохранены. Болезнь длилась около 15 лет и не давала себя чувствовать.

Обычно прогноз неблагоприятен, если опухоль обнаруживает тенденцию к быстрому росту (злокачественная опухоль). При наличии медленно растущей доброкачественной опухоли прогноз довольно благоприятен.

Некоторыми авторами отмечалась возможность кровоизлияния в самую опухоль, вследствие чего она разрушается, превращаясь в кровяную кисту, и все клинические симптомы болезни в значительной степени подвергаются обратному развитию. Этот исход, повидимому, наблюдается очень редко.

Лечение

Если в основе изменений мозгового придатка лежит сифилис, то необходимо проводить противосифилитическое лечение, которое при своевременном применении может дать хороший терапевтический эффект. Однако достоверных случаев сифилиса мозгового придатка, дающих клиническую картину акромегалии, очень немного. Обычно сифилис мозгового придатка не дает той клинической картины, которая свойственна усиленной деятельности передней доли.

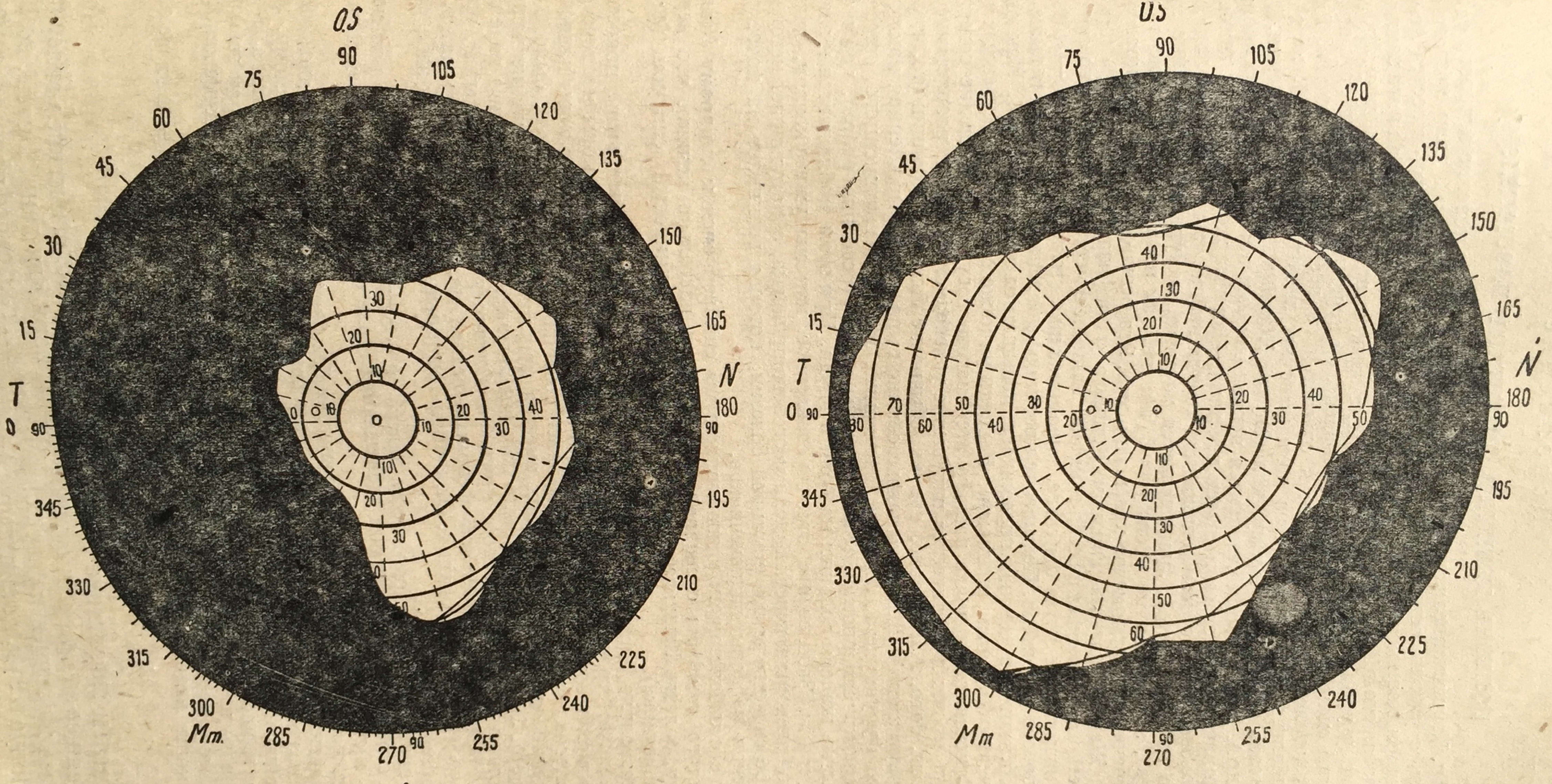
Если в основе акромегалии имеется опухоль передней доли мозгового придатка (эозинофильная аденома), то уместна рентгенотерапия. Улучшение, наблюдаемое под влиянием рентгенотерапии, нередко подтверждается значительным расширением поля зрения (суженного под влиянием давления опухоли на перекрест зрительных нервов).

Хотя под влиянием рентгенотерапии и наблюдаются исчезновение головных болей, улучшение общего самочувствия и т. д., но излечения акромегалии обычно не бывает. В эксперименте на животных под влиянием воздействия рентгеновских лучей удается добиться атрофии железистых элементов нормального мозгового придатка (Подлящук и др.). У акромегалика, повидимому, добиться этого нельзя.

Оперативное удаление опухоли мозгового придатка показано в том случае, когда имеется быстрый рост опухоли, большое сдавление зрительного перекреста, угрожающая слепота и выраженные явления сдавления мозга.

Удаляя у акромегалика гипофиз полностью, мы лишаем больного важнейшей железы с внутренней секрецией, что в дальнейшем не может не вызвать известных последствий. Вначале наблюдается у оперированных психическая вялость, сонливость, ожирение, резкое падение полового чувства, а затем может развиться и картина гипофизарной кахексии (см. ниже). С этим послеоперационным состоянием можно, конечно, бороться, но о возможных последствиях надо помнить. Во многих случаях операция—единственный способ продлить жизнь больного и избавить его от надвигающейся полной слепоты.

Что касается других методов терапии при акромегалии, ранее применявшихся (главным образом, органотерапия), то они совершенно бесцельны и на них нечего терять времени. Легкие формы (так наз. акромегалоидизм) обычно терапии не требуют.


O.S
90
105
120
135
150
165
N
180
195
210
225
240
255
270
285
Mt.
300
315
330
345
T
0
15
30
45
60
75
10
20
30
40
50
60
70
80
90

A (до леченья).

B (после леченья)

Рис. 201. Поле зрения больного с акромегалией (случай А. В. Айзенштейна).

Дополнение

БОЛЕЗНЬ КЭШИНГА (PITUITARY BASOPHILISM)

В 1932 г. Кэшинг описал своеобразный синдром, возникновение которого он поставил в связь с развивающейся базофильной аденомой передней доли мозгового придатка. Синдром Кэшинга в конце XIX столетия был, повидимому, известен Аскинази, который назвал его adipositas osteoporotica endocrinica. Заслуга Кэшинга заключается в том, что ему удалось установить патогенетическую зависимость между этим остеопоротическим ожирением и базофильной аденомой передней доли мозгового придатка.

Симптоматология этого страдания слагается из нескольких моментов. Главным образом заболевают лица женского пола (девочки, молодые женщины), хотя несомненно болезнь встречается и у мужчин (случай Жамина, наши наблюдения, Гильдебрандта и др.). Менструации становятся неправильными как по времени их появления, так и по количеству, а затем и совсем исчезают. Половые железы подвергаются гипоплазии. Половое чувство резко снижается. Всегда наблюдается ожирение лица, груди, живота, но не конечностей. Лицо делается жирным, округлым, насыщенно красноватого цвета, на нем обычно много угрей (так же, как и на теле). На теле и конечностях встречаются места медно-красного цвета. Эта резко-насыщенная окраска лица дала повод Жамину назвать синдром Кэшинга «гипофизарной плеторой» (die hypophysäre Plethora). Обращает на себя внимание наличие в местах наибольшего скопления жира так называемые striae distensae, напоминающие striae gravidarum,—особые полоски рубцового характера. Повышение кровяного давления до 200 мм и выше ртутного столба, которое обычно продолжает повышаться в дальнейшем. Наклонность к кровотечениям (кожным, мозговым). Нередки на коже следы множественных кровотечений. Отмечаются: наличие раннего атероматоза сосудов, повышение содержания холестерина крови; диабетическое нарушение углеводного обмена; разрастание волос на лице (усы, борода) и на теле, где их обычно не бывает у женщин (то, что называется «гирсутизмом»). Волосы на голове обычно выпадают. Выраженная наклонность к развитию фурункулеза, флегмон, пневмоний. Наличие выраженного остеопороза костей. Нередки самопроизвольные переломы костей (особенно ребра), чем и объясняются частые жалобы больных на боли в груди. При этом наблюдается и заметная сутулость спины. Заболевание это, обусловленное, как мы уже указали, наличием базофильной аденомы в передней доли мозгового придатка, обнаруживает несомненное клиническое сходство с той картиной болезни, которая возникает на почве разрастания аденом из коры надпочечников.

В главе о заболеваниях надпочечников мы еще вернемся к синдрому Кэшинга. Сходство этого синдрома с синдромом гирсутизма настолько велико, что нередко, повидимому, болезнь Кэшинга принималась за надпочечниковый синдром (аденома коры надпочечника).

Что позволило раскрыть генез этого страдания? Когда вся выше приведенная симптоматология страдания приписывалась только заболеванию коры надпочечников и на вскрытиях в одних случаях находили небольшую гиперплазию коры надпочечников, а в других надпочечники оказывались совершенно нормальными, было сделано предположение, что в таких случаях имеется функциональное нарушение надпочечников (Бауер). Этому, казалось, были найдены логические предпосылки в виде интерреналотропного гормона мозгового придатка. Однако результаты вскрытий, приведшие к обнаружению базофильной аденомы передней доли мозгового придатка, раскрыли сущность этого страдания. Отличительным признаком от сходных заболеваний является остеопороз.

В настоящее время представляется далеко не простым объяснить себе всю симптоматологию страдания, при котором наблюдаются столь существенные поражения ряда органов и систем.

Сводить все дело к избыточной продукции базофильными клетками аденомы мозгового придатка пролана, как это предполагалось некоторыми, повидимому, неправильно. В позднейших работах, посвященных изучению синдрома Кэшинга (Гильдебрандт), приводятся наблюдения Лейтона, Турнбуля и Бертона, где рак зобной железы давал клиническую картину очень сходную с проявлениями базофильной аденомы мозгового придатка, однако остеопороза не было.

О диагнозе, прогнозе и терапии этого заболевания указано ниже—в главе о заболеваниях коры надпочечников.

ГИГАНТИЗМ

Под именем гигантизма следует понимать патологическое усиление роста, выходящее за пределы существующих норм для данной расы, возраста и пола. Дать же точное научное определение гигантского роста чрезвычайно трудно. Лонуа и Руа, посвятившие изучению этого вопроса ряд своих работ, дают следующее определение гигантскому росту: «гигантизм—это аномалия роста костей, которая ведет к длине тела, превышающей средние размеры расы, и в то же время связана с характерными морфологическими и функциональными расстройствами». Расплывчатость такого определения бросается в глаза хотя бы потому, что в этом определении нет указаний на патогенез этого заболевания.

Кого следует считать «великаном»? По Топинару различают высокорослые расы (со средним ростом в 1,70 м и выше), расы выше среднего роста (рост в пределах 1,65—1,70 м), расы ниже среднего роста (1,65—1,60 м) и низкорослые (рост менее 1,60 м).

Деникер за высшую норму для здорового человека принимает 1,75 м, за низшую—1,46 м.

Субъектов выше 1,76 м он предлагает считать великанами, а не достигших 1,46 м—карликами.

Болингер предлагал считать великанами людей, рост которых выше 2,05 м. В практическом отношении я считал бы целесообразным считать рост от 1,75 м (высшая норма) до 2,00 м за «субгигантизм», выше 2,00 м—за «гигантизм».

Великаны встречаются очень редко. Так, Гульд на основании 300 000 измерений в США нашел на 1 000 человек только 5 с ростом выше 1,90 м и только 1 на 10 000 человек с ростом выше 2 м.

В Англии встречается с ростом выше 1,90 м только 3 на 1 000 человек. Среди низкорослых народов великаны встречаются очень редко. Так, Паглиани на 1 000 итальянцев нашел только одного с ростом выше 1,90 м. К самым высокорослым народам относят шотландцев, рост которых в среднем 1,746 м. Самый большой рост, точно установленный,—2,83 м, имел один финн по имени Каянус (Бушан). Число хорошо изученных научно великанов крайне ничтожно. Гиганты—главным образом мужчины.

Великаны, большей частью, происходят от родителей нормального роста. При рождении у них не замечается ничего особенного, по росту и весу они обычно ничем не отличаются от других новорожденных. В детстве они развиваются совершенно правильно, но в дальнейшем, обычно перед наступлением половой зрелости или одновременно с ней, у них начинает обнаруживаться усиление роста. Это усиление роста может быть беспрерывным или же совершаться периодами, скачками, с временными задержками, даже остановками.

Их рост в дальнейшем может и уменьшаться за счет искривления позвоночника (кифоз). В литературе имеются указания на случаи, где родители и родственники великанов новорожденных были выше среднего роста и даже настоящими великанами (Молчанов). Таков случай Гильферда: от родителей-гигантов (отец 2,20 м, мать 1,96 м) родился ребенок весом в 10 700 г (норма в среднем 3 250 г) и с длиной тела в 76 см (норма в среднем 50,8 см).

Бедш сообщает о ребенке, мать которого была гигантка и который уже при рождении по весу и росту превышал годовалого ребенка (цит. по Молчанову).

Мною был описан случай субгигантизма (рост 1,934 м). В возрасте 7—8 месяцев ребенок перерос своего 2-летнего брата. В 11—12 лет он поражал окружающих своей физической силой и ростом. К 16—17 годам физическая сила резко возросла. К 22 годам его рост был 1,934 м.

Физическая сила гигантов, однако, далеко не всегда соответствует их огромному росту, но встречаются среди них и атлеты. В психическом отношении это обычно мало развитые люди. Продолжительность жизни их невелика, но отмечены, правда, редкие случаи поразительного долголетия. Примером такого долголетия может служить «молодец великой гвардии»

Фридриха II Прусского, доживший до 86 лет. До конца своей жизни он пользовался отличным здоровьем. Его скелет хранится в Берлинском анатомическом музее и имеет длину 2,196 м.

Пропорциональность отдельных частей у гигантов нарушена. Избыточный рост их, главным образом, происходит за счет нижних конечностей. Туловище принимает участие в общем росте лишь незначительно (по сравнению с нижними конечностями). Голова отстает в общем росте и кажется обычно непропорционально малой. Черты лица, однако, имеют много общего с чертами акромегаликов. Позвоночник кифотически искривлен. Иногда наблюдается genu valgum. Эпифизарные швы у них нередко остаются открытыми. Рентгенологически иногда обнаруживается расширение турецкого седла.

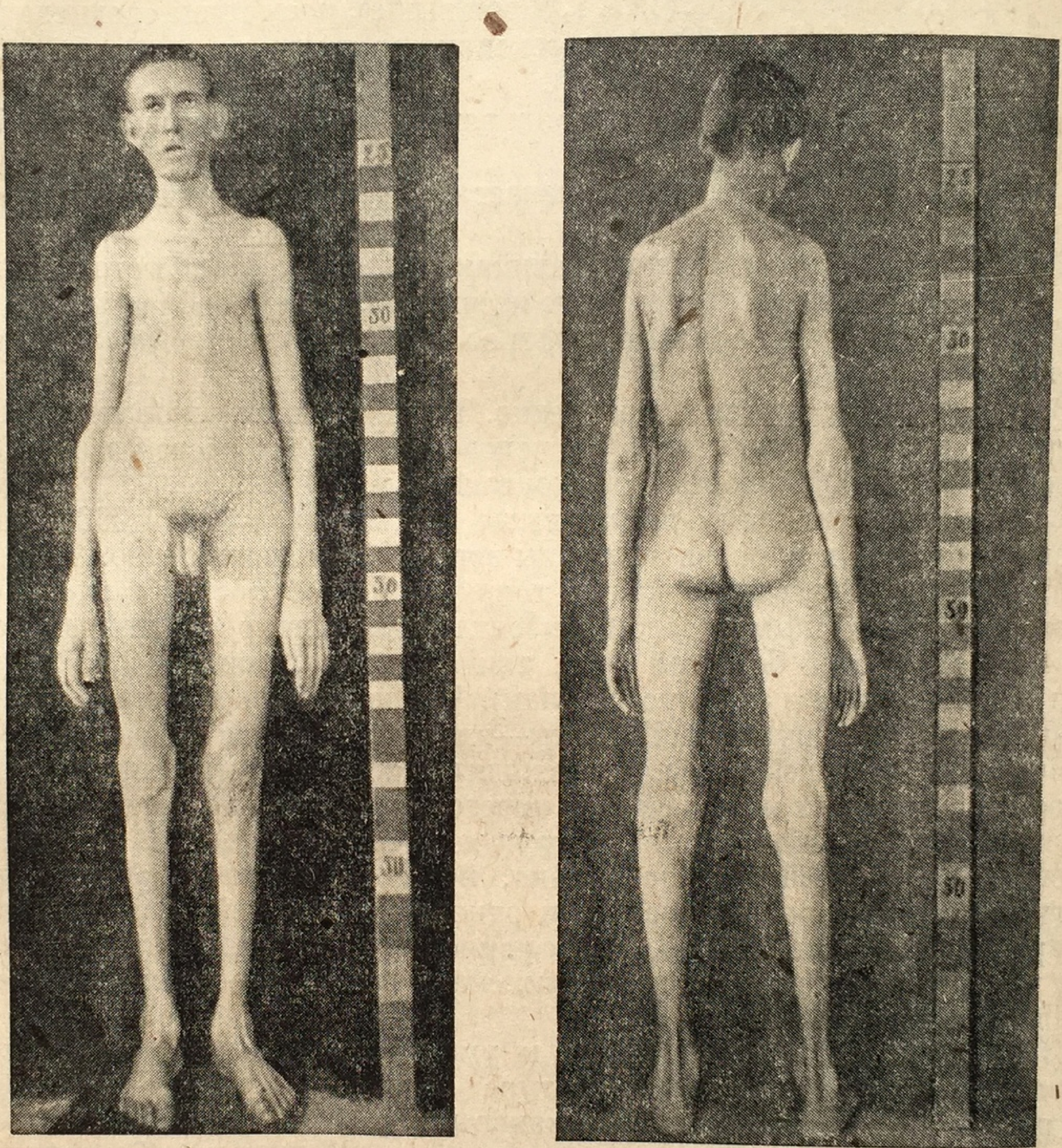


Рис. 202.

Рис. 203.

202—203. Случай субгигантизма. Больной З., 16 лет. Рост 192,8. (Собств. наблюдение, 1934.)

Изучение гигантского роста началось со времени появления работ Лангера (1872), который различал великанов «нормальных» и «патологических» (акромегалических). Большой вопрос, существуют ли вообще «нормальные» великаны. Я позволю себе в этом усомниться. Хотя Лангер и описал три скелета «нормальных» и «гармоничных» великанов, но мы знаем, что раньше или позже все великаны акромегализируются, т. е. у них постепенно появляются один за другим акромегалические симптомы. Штернберг показал, что у 40% великанов имелась акромегалия, а 20% акромегаликов—великаны. Таким образом, гигантизм и акромегалия так тесно переплетаются, что невозможно сказать, где кончается одно и начинается другое состояние. Лонуа и Руа указывают, что у большинства великанов была акромегалия. Период бурного роста у них совпадал с наступлением половой зрелости. Половая способность их рано угасала, они обычно бездетны, скоро слабеют и погибают от случайных причин. Великан, изученный Бушардом и Лонуа, начал бурно расти с 12 лет. В 18 лет его рост был 197 см. Он имел 2 детей. Дожил до 60 лет, и тогда у него появились явления акромегалии.

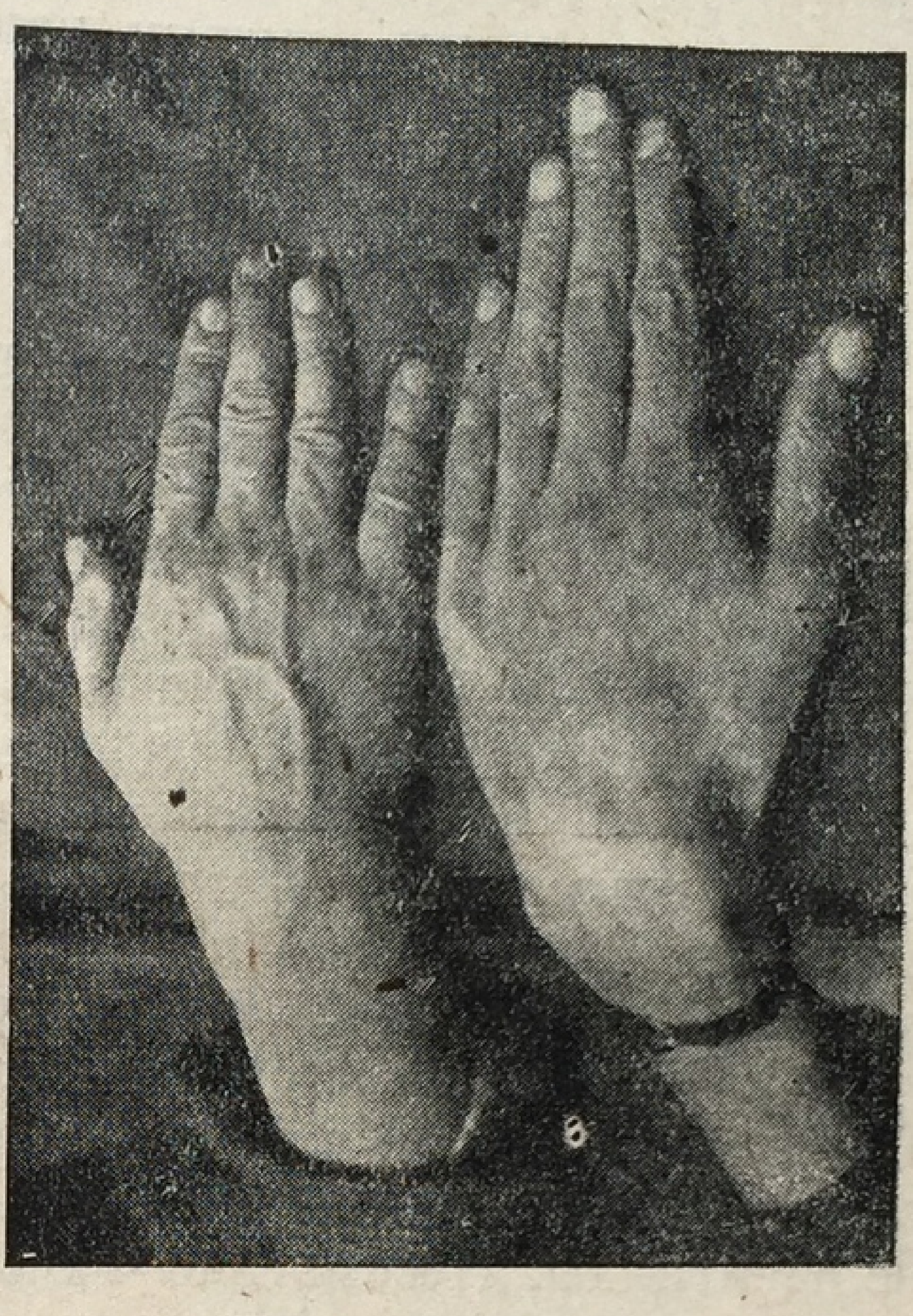


Рис. 204. Гигантизм у 25-летнего субъекта. Слева рука здорового, справа рука больного субъекта. (Собств. наблюдение, 1935.)

Бриссо и Мейж высказали ту мысль, что акромегалия и гигантский рост— одна и та же болезнь, обусловленная изменениями функции мозгового придатка. У молодых субъектов она вызывает гигантский рост, у стариков, когда эпифизарные швы уже окостенели,—акромегалию. Предположение упомянутых авторов, что гигантизм есть акромегалия в периоде роста, неверно, так как в литературе известен ряд случаев акромегалии в детском возрасте, а Салле (1912) описал даже случай врожденной акромегалии у новорожденного ребенка. При вскрытии было обнаружено расширенное турецкое седло, в мозговом придатке были диффузные (во всей передней доле) значительные разрастания эозинофильных элементов. Бертоле (1910) описал 19-летнего молодого человека, у которого с 14 лет развилась типичная акромегалия. Рост его был 165 см. Все эпифизарные швы были открыты. Гигантизма не было. Фишер сообщил об 11-летнем мальчике с акромегалией. Рост его был нормален. Клод описал 19-летнюю девушку, у которой акромегалия развилась с 15 лет. Гигантизма опять-таки не было. Эпифизарные швы были закрыты.

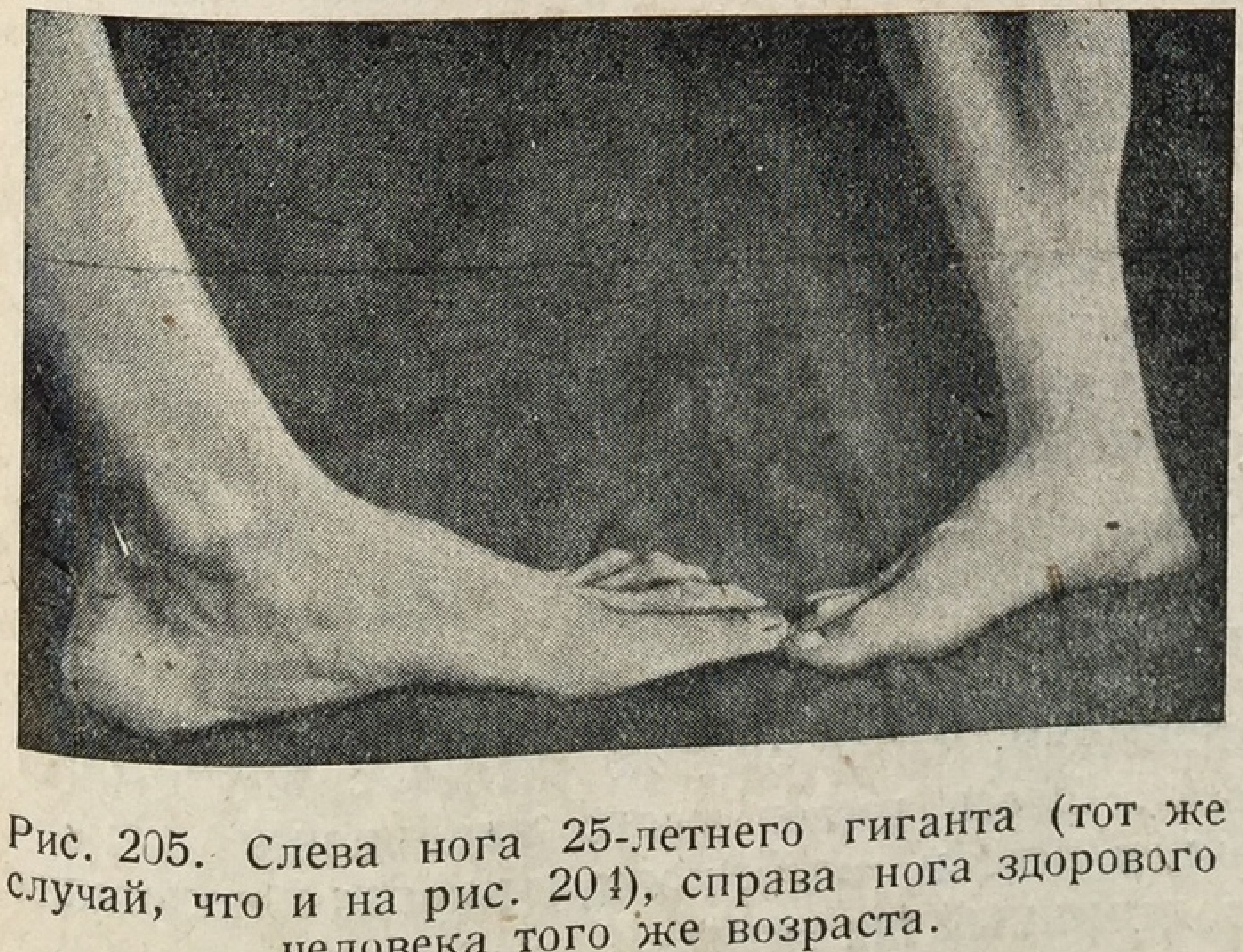


Рис. 205. Слева нога 25-летнего гиганта (тот же случай, что и на рис. 204), справа нога здорового человека того же возраста.

Таким образом, оказывается, что акромегалия может появляться и в раннем возрасте и что ее развитие не зависит от состояния эпифизарных швов. Как бы то ни было, патогенетическая близость между гигантизмом и акромегалией все же может считаться прочно установленной. Чем тщательнее изучались гиганты, тем чаще у них находили изменения в турецком седле и тем чаще их стали признавать акромегаликами.

Леви и Франшини отметили, что у гигантов может наступить стадия гипофизарной тучности, что нередко можно видеть и у акромегаликов.

На основании изучения секционного материала можно сказать, что изменения эндокринной системы у гигантов крайне многообразны. В гипофизе встречаются гиперплазия железистой ткани и аденомы, реже сосудистые зобы, в некоторых случаях находили саркомы и эпителиомы (Бидль); однако в случае Сотти и Сартеши у 76-летнего акромегалического великана никаких изменений в гипофизе обнаружено не было. Щитовидная железа у гигантов нередко увеличена, хотя встречались случаи, где она была заметно уменьшена. В половых железах—обычно картина атрофии, что соответствует клиническим проявлениям пониженной деятельности этих органов (импотенция, отсутствие менструаций у женщин-великанш, бездетность их, резко пониженное libido и пр.). Вес мозга гигантов необычайно мал по сравнению с весом их тела.

Что касается классификации гигантского роста, то общепринятой является классификация Лонуа и Руа. Гигантский рост подразделяется ими по патогенезу на два вида : 1) акромегалический гигантизм как следствие повышенной функции передней железистой доли гипофиза и 2) евнухоидный гигантизм, или инфантильный гигантизм, при котором первичный момент—гипогенитализм—ведет к вторичному гиперпитуитаризму (об евнухоидном росте см. соответствующую главу).

Фальта затрудняется дать точную характеристику гигантского роста. Такая осторожность вполне основательна, так как, в конце концов, мы знаем только то, что гигантский рост и акромегалия близки друг другу, но далеко не идентичны. Несомненно Фальта прав, говоря, что существуют и другие факты гигантского роста, к которым гипофиз имеет только косвенное отношение, и что положение гигантского роста среди заболеваний желез с внутренней секрецией далеко еще не выяснено.

О диагнозе гигантского роста не приходится говорить, так как великаны невольно обращают на себя внимание окружающих. Необходимо разобраться только в одном: акромегалический ли перед нами гигантизм или евнухоидный?. В первом случае имеются акромегалические наслоения, во втором—клиническая картина евнухоидизма. Что касается прогноза, то в каждом отдельном случае он, разумеется, различен. Чем больше акромегалических наслоений, тем прогноз хуже. Что же касается терапии гигантского роста, то она безрезультатна. Если имеются акромегалические наслоения, то терапия ведется по принципам, уже изложенным в главе об акромегалии.

В случаях евнухоидного гигантизма необходимо, разумеется, особенное внимание уделить лечению препаратами половых желез, что может повести к некоторому улучшению евнухоидных явлений (появление вторичных половых признаков, возникновение libido и пр.), но вряд ли способно в какой-либо мере повлиять на рост.

Парциальный гигантизм

Этот вид гигантизма, повидимому, к поражению желез с внутренней секрецией отношения не имеет. Здесь имеет место увеличение какой-нибудь одной части тела—пальцев, кисти, руки, ноги, а иногда и половины всего тела (так называемый половинный гигантизм).

Заболевание это встречается очень редко, и причины его возникновения мало изучены. Есть три теории, которыми пытаются объяснить происхождение парциального гигантизма: 1) механическая, 2) эмбриональная и 3) нервно-трофическая. Первая объясняет возникновение механическими причинами—сдавлением отдельных частей плода в матке и неправильным его положением, отчего могут возникнуть застойные явления в придавленной части тела, а отсюда и увеличение в объеме. Вторая теория — эмбриональная—старается объяснить усиленный рост соответствующей части или половины тела таким нарушением правильности закладки организма, следствием которого является наклонность к усиленному росту его. Третья теория—нервно-трофическая—пытается объяснить частичный гигантизм особыми нервно-трофическими влияниями на соответствующий отдел организма, что в своей основе может будто бы иметь поражение симпатических волокон.

Хотя иногда при частичном гигантизме и встречаются изменения в эндокринной системе, но нет основания искать его генеза в эндокринном аппарате. Терапии это страдание не поддается.

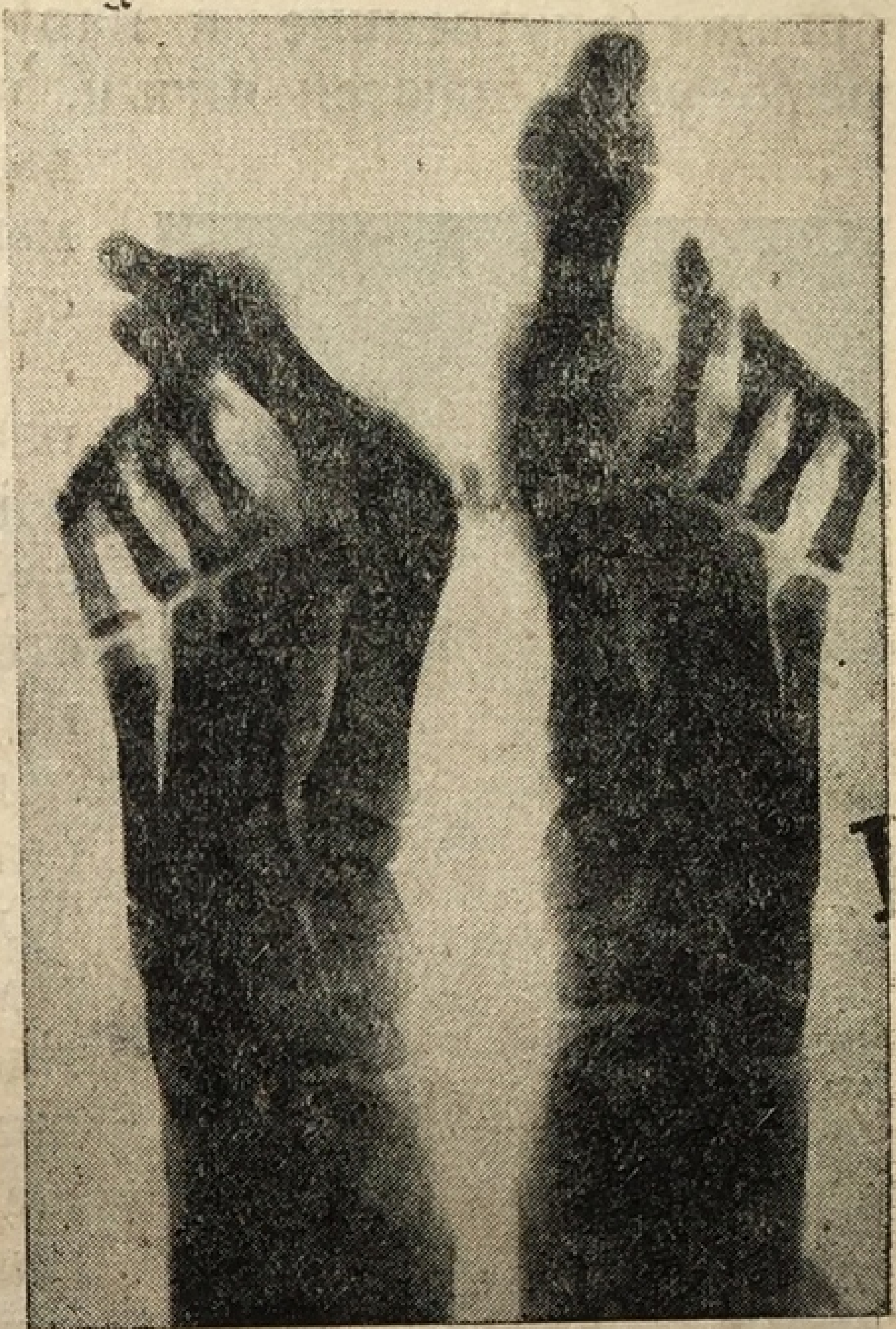


Рис. 206. Случай парциального гигантизма у 12-летнего мальчика. (Собств. наблюдение, 1930.)

ГИПОФИЗАРНО-НЕРВНЫЕ ДИСТРОФИИ

Детальное ознакомление с многогранной гормональной функцией гипофиза за последнее время позволило выделить из ряда сложных симптомокомплексов самостоятельные клинические формы, получившие общее название гипофизарно-нервных дистрофий.

Существуют три типа этих дистрофий: 1) тип Фрелиха—так называемая dystrophia adiposo-genitalis hypophysaria, или гипофизарно-нервное ожирение; 2) тип Симмондса, так называемая dystrophia maranto-genitalis, или cachexia hypophysaria; 3) гипофизарный карликовый рост—nanosomia hypophysaria.

Некоторые авторы считают и несахарный диабет за гипофизарное страдание, с чем, впрочем, согласны далеко не все.

В патогенезе этих страданий признают, как это видно из самих названий, не только участие гипофиза, но и изменения в области дна III желудочка, где заложены вегетативные центры.

Dystrophia adiposo-genitalis (болезнь Фрелиха)

Под именем dystrophia adiposo-genitalis Фрелих (1901) описал особое заболевание, характеризующееся нарастающим ожирением, инфантильным состоянием половых органов (внутренних и наружных) и задержкой роста, если это заболевание развилось у детей, и обратным развитием полового аппарата, если это заболевание развилось у субъектов после наступления полового созревания. В последнем случае задержки роста может и не быть.

Фрелих предполагал, что причиной страдания являются опухоли, исходящие из гипофиза. В настоящее время признают, что в основе этого симптомокомплекса лежат патологические процессы, поражающие не только гипофиз, но и вегетативные центры, заложенные на дне III желудочка (воспалительные явления, кровоизлияния, опухоли, водянка желудочка, сифилитические процессы и пр.).

Особенно типично это заболевание выявляется у юношей в процессе роста: рост останавливается, наблюдается заметно нарастающее отложение жира в области грудных желез, на спине, в нижнем отделе живота, на бедрах, благодаря чему мужчина приобретает облик женщины; половые органы (внутренние и наружные) подвергаются обратному развитию—резко уменьшаются яички, penis, простата; вторичные половые признаки выпадают: исчезают усы, борода, волосы в подмышечных впадинах, над лобком, на промежности, разгибательных поверхностях конечностей.

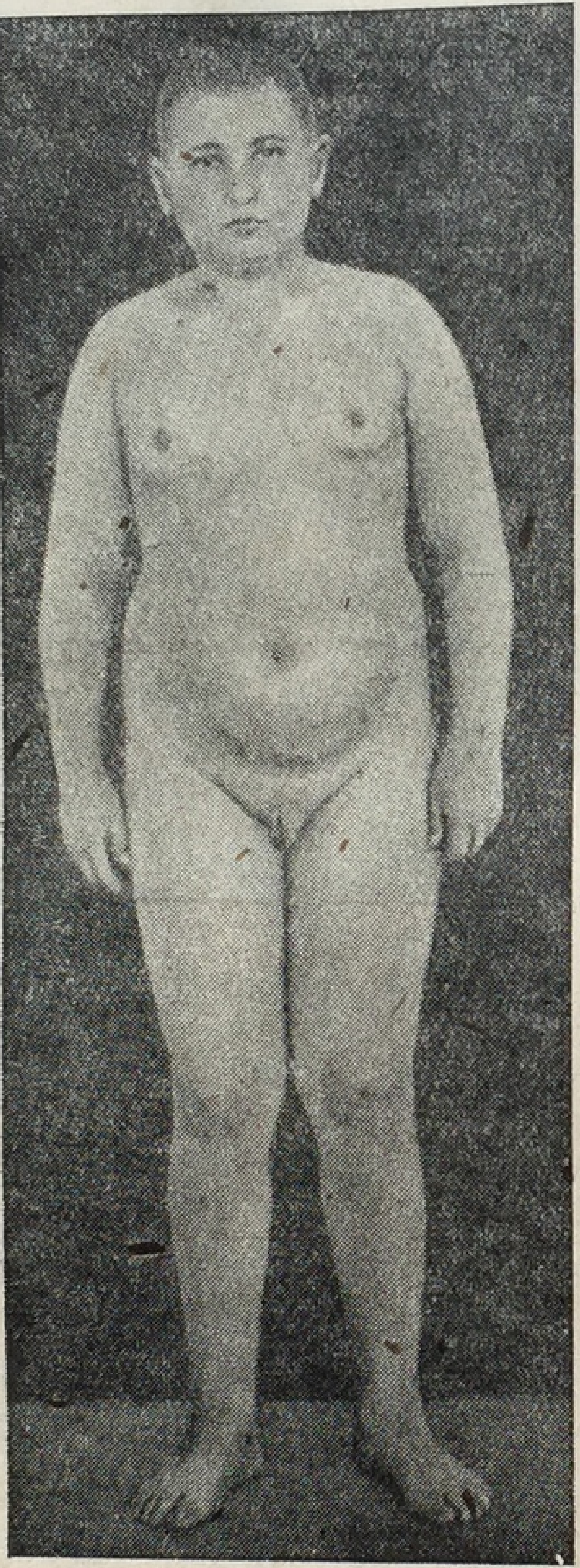


Рис. 207. Типичный пример dystrophia adiposo-genitalis Фрелиха (опухоль гипофиза) у мальчика (К-ов Е.) $11^{1}/_{2}$ лет. Рост 153 см. Вес 62 кг. Резкая задержка развития полового аппарата и ожирение. (Наблюдение Эндокринологического института, 1931.)

В связи с этим у мужчин исчезает libido, наступает asoospermia, эрекции резко слабеют, coitus становится невозможным. Если подобное заболевание начинается у мальчика, то, естественно, вторичные половые признаки вообще не развиваются, а наружные и внутренние половые органы могут в своем развитии остановиться на той ступени, на которой их застигла болезнь. У молодых девушек и женщин симптомы болезни (главным образом, ожирение) не так отчетливо выражены. Для установления диагноза у молодых женщин приходится больше руководствоваться остановкой роста и гипоплазией половых органов со всеми сопутствующими этому состоянию функциональными изменениями—аменорея, исчезновение libido, выпадение вторичных половых признаков,—чем отложением жира, так как он отлагается на обычных местах.

Помимо всего этого, у того и другого пола иногда удается рентгенографически подметить изменения структуры турецкого седла, характерные для опухоли гипофиза. Эти рентгенографические исследования производятся на протяжении болезни несколько раз. В начальных стадиях развития болезни турецкое седло на рентгенограмме может оказаться совершенно нормальным, а в дальнейшем отмечается углубление его, расширение входа, истончение спинки, узура стенок, исчезновение processus clinoidei anteriores et posteriores, другими словами—типичная картина разрушения турецкого седла, как это мы уже видели при акромегалии (см. выше).

Хотя в каждом отдельном случае этого страдания и необходимо повторно исследовать рентгенологически турецкое седло, но все же не надо забывать и того обстоятельства, что патологические процессы, обусловливающие упомянутое страдание, могут разыгрываться не только в гипофизе, но и в вегетативных центрах на дне III желудочка, и тогда турецкое седло на протяжении всего времени заболевания может оставаться рентгенологически совершенно нормальным.

Цондек указывает, что наряду с опухолями, исходящими из гипофиза, другие опухоли мозга также могут вызывать синдром Фрелиха, если они вызывают нарушение гормональной связи между гипофизом и межуточным мозгом. В этих случаях синдром Фрелиха объясняется тем, что опухоли эти, нарушая отток спинномозговой жидкости, вызывают тем самым застой ее в III желудочке. Упомянутый симптомокомплекс был описан при опухолях средней и задней черепной ямки. Иногда этот же синдром наблюдался и при внутренней головной водянке, причем во всех перечисленных случаях структура турецкого седла может оставаться нормальной; иногда же наблюдаются и значительные расширения его. Во всех случаях надо помнить, что далеко не все случаи расширения турецкого седла можно объяснить наличием интраселлярной опухоли. Наряду с предполагаемой опухолью мозгового придатка, которая чаще всего обусловливает этот симптомокомплекс, необходимо в диагностике этого заболевания обращать самое серьезное внимание и на другие органические процессы в центральной нервной системе.

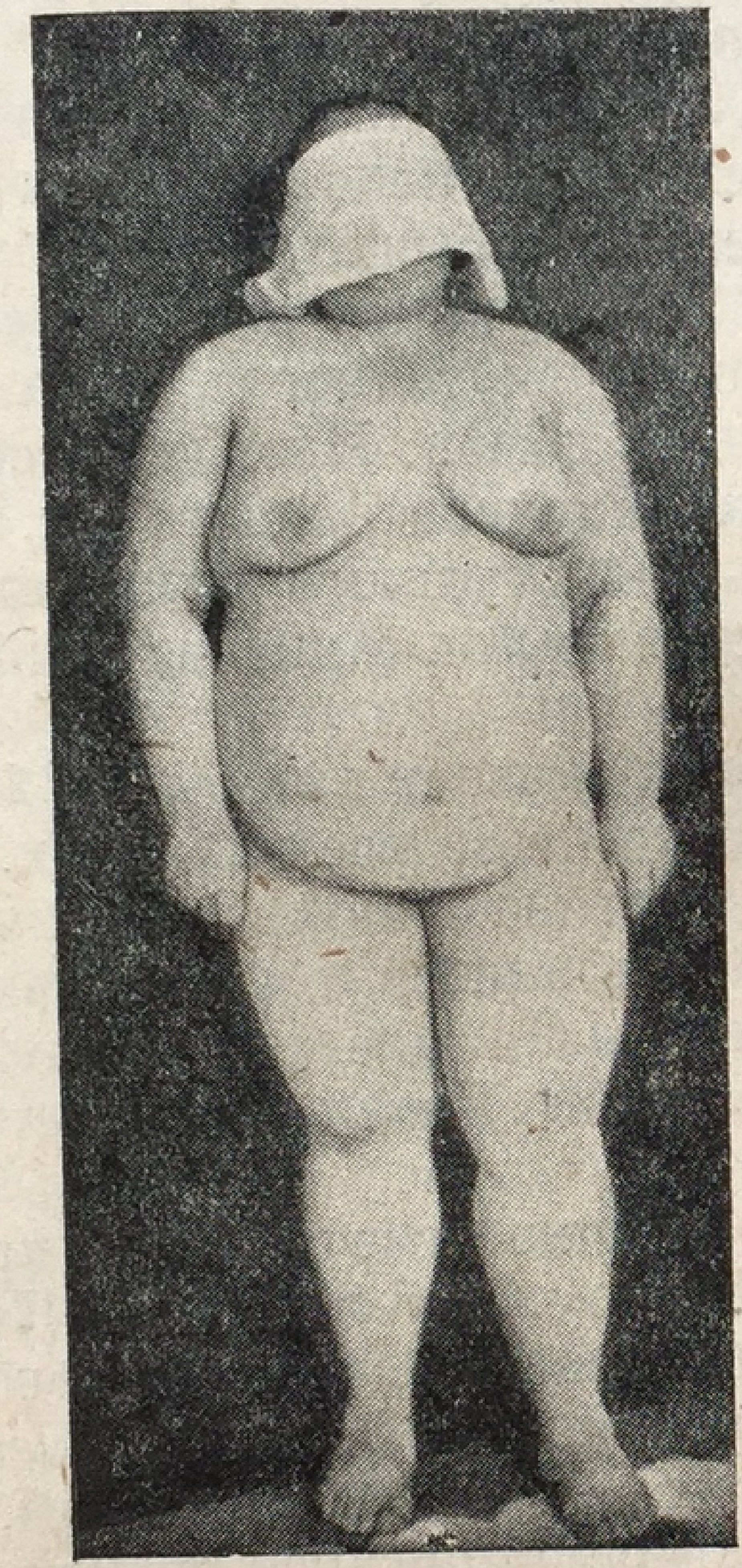


Рис. 208.

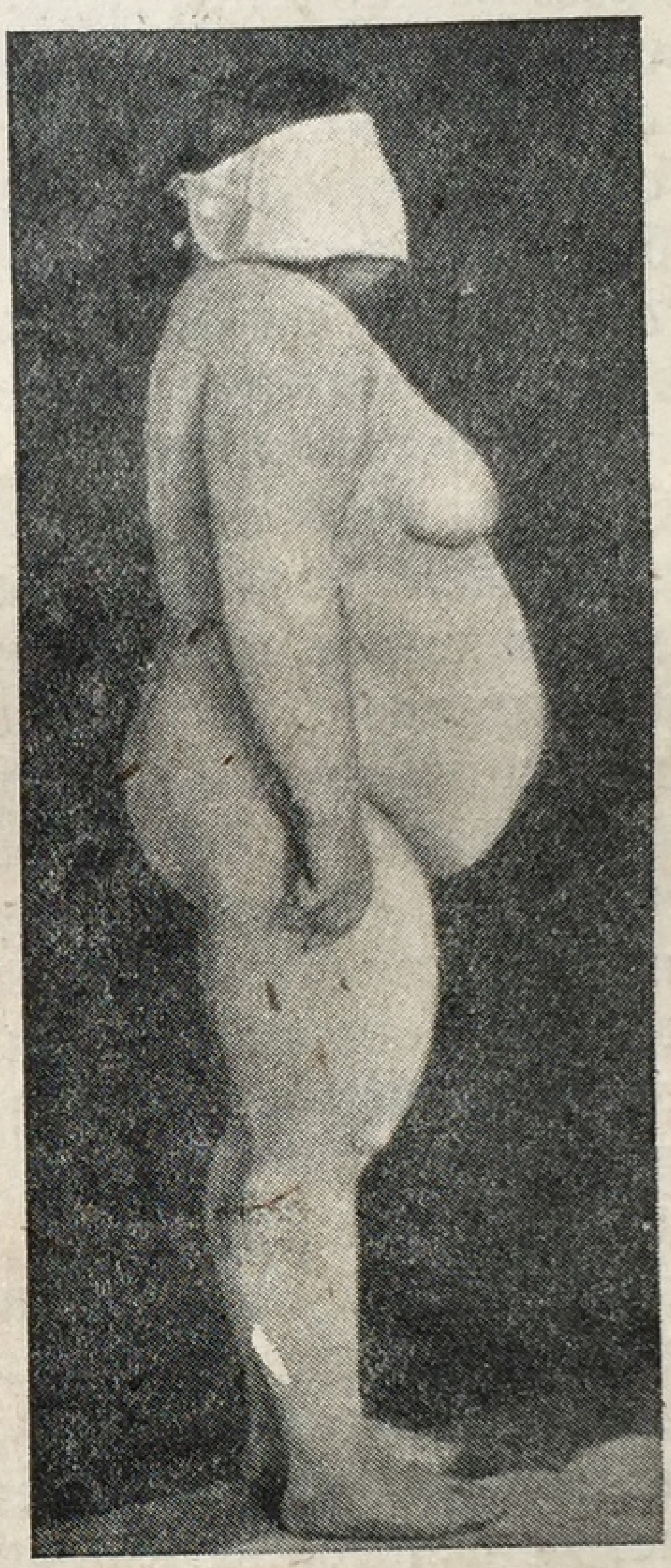


Рис. 209.

Рис. 208—209. Больная М-на З. И., 25 лет. Типичный случай dystrophia adiposogenitalis Фрелиха. (Собств. наблюдение, 1934.)

В начальных стадиях развития болезни, если она обусловлена растущей опухолью гипофиза, обычно не наблюдается ограничения поля зрения с височной стороны (одного или обоих глаз), как указывает ряд авторов (Цондек и др.). Давление на перекрест зрительных нервов вначале выявляется лишь выпадением цветной чувствительности височных полей зрения к красному и зеленому цветам, а затем уже начинает намечаться и ограничение поля зрения вообще.

Помимо перечисленных моментов, характеризующих состояние половых органов, вторичных половых признаков, роста, оволосения, ожирения, структуры турецкого седла, органов зрения и пр., существует целый ряд признаков, характерных для этого страдания. Со стороны кожи: кожа суха, нежна, бледна, слегка желтовата, полупросвечивает, потоотделение значительно уменьшено. Волосы на голове заметно выпадают. О состоянии волос, характеризующих вторичные половые признаки, было сказано уже выше. Эти изменения со стороны кожи и волос, видимо, являются результатом выпадения продукции ряда гормонов пораженным мозговым придатком и прежде всего, конечно, гормонов тиреотропного, интерреналотропного и гонадотропного (пролана). Эти гормоны, в норме активируя соответствующие железы, имеют таким образом самое тесное отношение к состоянию кожи и росту волос.

Со стороны костного скелета (если этот синдром развивается у детей)—эпифизарные линии долго не окостеневают. Задержка роста, о которой говорилось выше, обусловливается в данном случае пониженной деятельностью передней доли мозгового придатка, именно его эозинофильных элементов, продуцирующих гормон роста.

Со стороны обмена веществ—существенных отклонений от нормы обычно не бывает. Иногда наблюдается небольшое снижение основного обмена. Граница усвояемости углеводов обычно высока. Иногда присоединяются явления значительной полиурии, как выражение вовлечения в процесс известных отделов межуточного мозга (tuber cinereum) и гипофиза, регулирующих водный обмен. Иногда на синдром Фрелиха наслаивается типичная картина несахарного диабета (см. ниже). Наблюдавшиеся изменения специфически-динамического влияния пищи при этом страдании являются далеко не постоянными. Минеральный обмен обычно не нарушен.

Состояние температуры тела заслуживает внимания. Иногда температура тела падает до 35°, однако далеко не во всех случаях.

Со стороны крови имеется нередко картина гипохромной анемии. Число нейтрофилов уменьшается, число же лимфоцитов и моноцитов относительно и абсолютно увеличивается. Иногда наблюдается эозинофилия. Все эти изменения морфологического состава крови непостоянны и правилом не являются.

Со стороны нервной системы обычно отмечают ряд признаков, указывающих на органическое поражение головного мозга. Помимо этого, постоянные жалобы на головные боли, чувство давления в голове, общую слабость, утомляемость, нарушение зрения и пр. Больные чувствуют себя обессиленными, изможденными, разбитыми, они флегматичны, сонливы, нетрудоспособны. Об изменениях со стороны органов зрения выше было уже указано; каких-либо определенных изменений со стороны внутренних органов обычно не отмечают.

В случаях гипофизарно-нервной дистрофии типа Фрелиха встречаются нерезко выраженные формы («formes frustes»). Не все симптомы болезни бывают в таких случаях одинаково хорошо выражены, вследствие чего установление диагноза нередко наталкивается на чрезвычайно большие трудности, в особенности же если это страдание возникает у взрослых людей с законченным половым развитием и ростом.

Начальные проявления этого страдания различны у детей и у взрослых. Обычно начальным признаком у взрослых является падение полового чувства и потенции, у женщин—исчезновение менструаций, а в дальнейшем уже развивается понемногу и вся клиническая картина. У детей по преимуществу развивается с самого начала ожирение, а затем уже отмечается резкое отставание в развитии полового аппарата. В некоторых случаях наряду с акромегалией развивается и dystrophia adiposo-genitalis. Здесь симптоматология обоих страданий переплетается. Очень редки такие формы диспитуитаризма у детей. Такой случай мы наблюдали в 1934 г. (девочка 9 лет).

Этиология синдрома Фрелиха чрезвычайно многообразна. Все то, что может вызвать деструктивные процессы в самом гипофизе и находящихся поблизости базальных ганглиях и вегетативных центрах основания III желудочка, будет служить этиологическим моментом при возникновении упомянутого заболевания. Так, описаны кровоизлияния, тромбозы, эмболии, образования кист, острые и хронические воспалительные процессы (туберкулез, сифилис, абсцессы), опухоли (карциномы, аденомы, саркомы, тератомы, глиомы и пр.). В литературе имеются указания на летаргический энцефалит (Фронтичели) и сифилитический менинго-энцефалит как на единственную причину, вызвавшую это заболевание. Описывались и случаи водянки желудочков, которая вела к этому страданию, вызывая растяжением и давлением жидкости атрофию от давления как вегетативных центров дна III желудочка, так и воронки с самим гипофизом.

Что касается патогенеза этого заболевания, то окончательно этот вопрос до сих пор еще не решен.

Существует немало случаев, где деструктивные процессы имели место как во всем гипофизе, так и в отдельных его долях с явлениями восходящего перерождения в центрах дна III желудочка, а также опухоли средней и задней черепной ямки, не имеющие непосредственного отношения к самому гипофизу.

Диагноз не представляет затруднений лишь у молодых людей, рост которых еще не закончен, по преимуществу у мужчин, при условии наличия ожирения и отставания в развитии полового аппарата, когда к тому же имеются уже изменения со стороны структуры и объема турецкого седла. В таких случаях задержка роста, инфантильное состояние половых органов, выпадение вторичных половых признаков, нарастающее ожирение, очаговые явления со стороны опухоли мозгового придатка (давление на зрительный перекрест, деструктивные явления в стенках турецкого седла) и пр. делают диагностику легкой и точной. В случаях же закончившегося роста иногда начало заболевания ускользает от внимания врача, и долго приходится дожидаться развития ряда признаков, наличие которых позволит поставить диагностику, и то лишь предположительную.

При постановке диагноза надо помимо всего вышеизложенного принять во внимание и некоторые сходные на первый взгляд заболевания, а именно—евнухоидизм, микседему и различные типы ожирения (см. соответствующие главы). Что касается евнухоидизма, то здесь много общих черт с гипофизарно-нервным ожирением типа Фрелиха, но есть и большое отличие: при евнухоидизме рост в длину обычно усилен (хотя и не всегда), при гипофизарно-нервном ожирении—как правило замедлен (когда болезнь наступает до окончания периода роста). Кроме того, при болезни Фрелиха имеются в развитых случаях проявления со стороны гипофиза со всеми характерными для опухоли его признаками, чего обычно нет при евнухоидизме. Однако и здесь встречаются диагностические трудности, так как у многих евнухоидов отмечалось на рентгенограммах расширение (но не разрушение) турецкого седла.

Как бы то ни было, но в нерезко выраженных случаях диференциальная диагностика между этими двумя заболеваниями представляет подчас большие трудности.

По отношению к микседеме (см. соответствующую главу) следует заметить, что задержка роста, инфантильное состояние половых органов и пр. могут в некоторых случаях вводить в заблуждение, но при учете результатов обследования психики больного, состояния подкожной клетчатки, щитовидной железы, основного обмена и, наконец, общей клинической картины микседемы диагностика все же может быть поставлена в огромном большинстве случаев правильно. Правда, в затруднительных случаях приходится, в виде вспомогательного метода, применять ex juvantibus et nocentibus препараты щитовидной железы (тиреокрин), которые при соояниях пониженной деятельности щитовидной железы как правило дают ыстрый терапевтический эффект, чего не бывает в случаях гипофизарно-нервной дистрофии.

Что касается терапии гипофизарно-нервной дистрофии типа Фрелиха, то терапевтический эффект зависит, главным образом, от того этиологического фактора, который лежит в основе каждого отдельного случая этого заболевания. Если в основе страдания лежит сифилис, то специфическая терапия дает несомненный эффект, если только она начата своевременно и энергично проводится.

При наличии опухоли или кисты возникает вопрос о рентгенотерапии или хирургическом вмешательстве. Последнее обычно показано при наступающем сильном сдавлении перекреста зрительных нервов, что грозит слепотой.

Применявшаяся не раз заместительная терапия препаратами мозгового придатка обычно больших результатов не дает.

Не дает также результатов и диететическое лечение, предпринимавшееся не раз из-за резкого ожирения. То же самое следует сказать и о физиотерапевтических мероприятиях. Временный результат дает обычно применение тиреоидиновых препаратов, от которых больные с этим видом ожирения немного худеют.

На основной процесс, вызвавший заболевание, препараты щитовидной железы, естественно, никакого влияния оказать не могут.

Если, как это в большинстве случаев и бывает, каузальной терапии провести не удается, то приходится невольно прибегать к симптоматическому лечению, от которого, конечно, больших результатов ожидать не приходится.

Прогноз благоприятен только в случаях, когда в основе страдания лежит сифилис, при условии что лечение было начато своевременно. В других случаях (опухоли, кисты и пр.) прогноз обычно неблагоприятен. Даже после оперативного удаления может наступить тяжелое общее состояние, о чем мы уже подробно говорили выше. Иногда гипофизарно-нервное ожирение типа Фрелиха, так же как и акромегалия, заканчивается переходом в так называемую dystrophia maranto-genitalis Симмондса (см. ниже), прогноз при которой неблагоприятен.

Гипофизарный карликовый рост

Гипофизарный нанизм (карликовый рост) является одним из видов гипофизарно-нервных дистрофий, в основе которого лежит нарушение функции передней доли мозгового придатка, могущей быть вызванной различными патологическими процессами, деструктирующими эту железу. Помимо этого, гипофизарный нанизм может быть и результатом недоразвития передней железистой доли придатка мозга.

В эксперименте при удалении мозгового придатка животное обычно остается на той ступени развития, на которой его застигла операция. Помимо отсталости в росте такое гипофизектомированное животное отличается резким недоразвитием полового аппарата и, иногда, ожирением. Все эти экспериментальные проявления гипофизектомии (полной, или частичной— удаление одной передней доли гипофиза) мы можем наблюдать и у так называемого гипофизарного карлика.

Гипофизарный карликовый рост характеризуется следующими симптомами: скелет сохраняет детские пропорции, кожа дряблая, старческая (геродерма), особенно на лице, сухая. Рост волос на теле отсутствует, волосы, характеризующие вторичные половые признаки, обычно не растут. В противоположность этому рост волос на голове хороший. Ресницы обычно растут также хорошо. Иногда гипофизарный карликовый рост наблюдается у нескольких членов одной семьи. Половой аппарат обычно не развивается, остается на детской ступени развития. У многих гипофизарных карликов имеются гипотиреотические черты: кожа суха, лицо несколько одутловато, пониженная температура (ниже 36°).

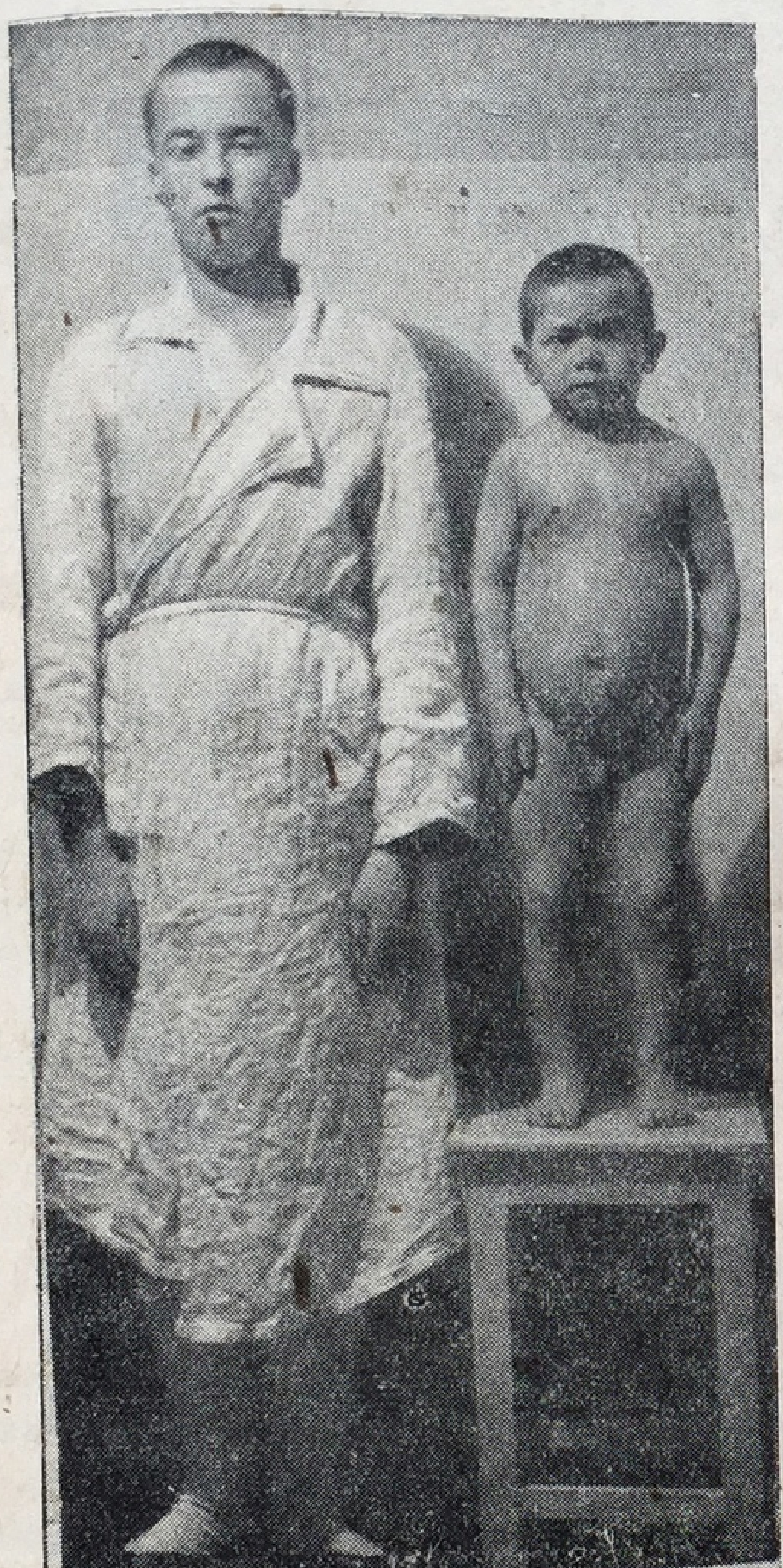


Рис. 210. Больной Н-ов, 17 лет (справа). Типичный случай гипофизарного карликового роста (резкая пропорциональная задержка роста, задержка полового развития, старческое выражение лица). Слева—здоровый 17-летний мальчик. (Собств. наблюдение, 1931.)

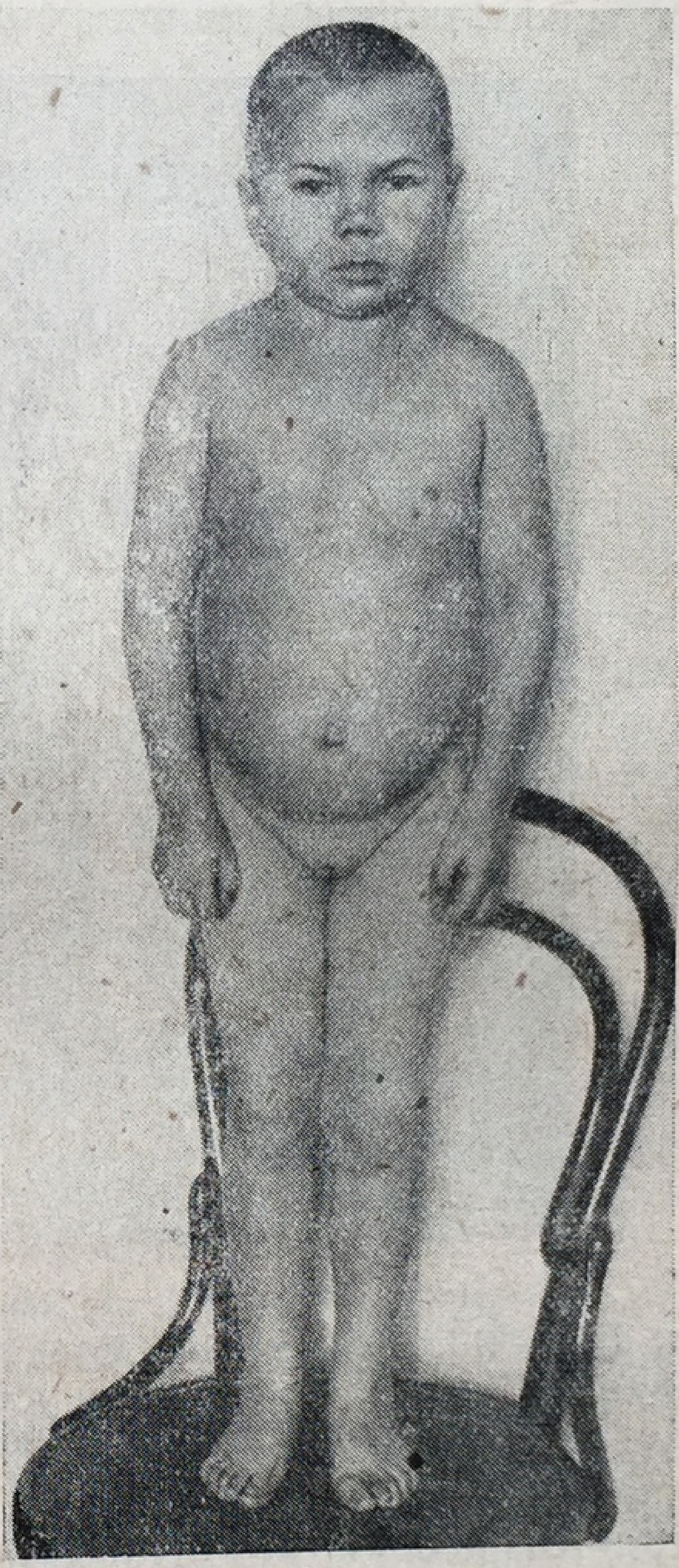


Рис. 211. Случай гипофизарного карликового роста у девочки 16 лет. Характерная гармоничная задержка роста, резкое недоразвитие внутренних и наружных половых органов, отсутствие менструаций, небольшое ожирение, старческое выражение лица. (Собств. наблюдение, 1930.)

Со стороны обмена можно отметить только высокую границу усвояемости углеводов.

Как правило у гипофизарных карликов наблюдается задержка окостенения эпифизарных линий; образование ядер окостенения также замедлено.

Со стороны внутренних органов отмечается пропорциональное уменьшение их в объеме (splanchnomicria).

Со стороны нервной системы иногда констатируются явления опухоли гипофиза со всеми теми симптомами, которые характерны для гипофизарной опухоли (сдавление перекреста зрительных нервов, ограничение поля зрения и пр.), о чем уже говорилось выше. Соответственно этому могут наблюдаться и характерные изменения в объеме и структуре турецкого седла. Однако наличие опухоли мозгового придатка у больных с гипофизарным карликовым ростом наблюдается редко. Чаще турецкое седло при рентгенографическом исследовании оказывается нормальным.

Со стороны психики обычно заметных уклонений от нормы нет. Нередко среди них встречаются способные люди, целые коллективы артистов-лилипутов создаются из этих больных.

Само собой разумеется, что гипофизарные карлики всегда бездетны из-за недоразвития своего полового аппарата. Полового чувства у них, обычно, нет, coitus невозможен. В редких случаях половое чувство имеется, а однажды мне пришлось наблюдать случай гипофизарного субнанизма, причем больной упорно мастурбировал.

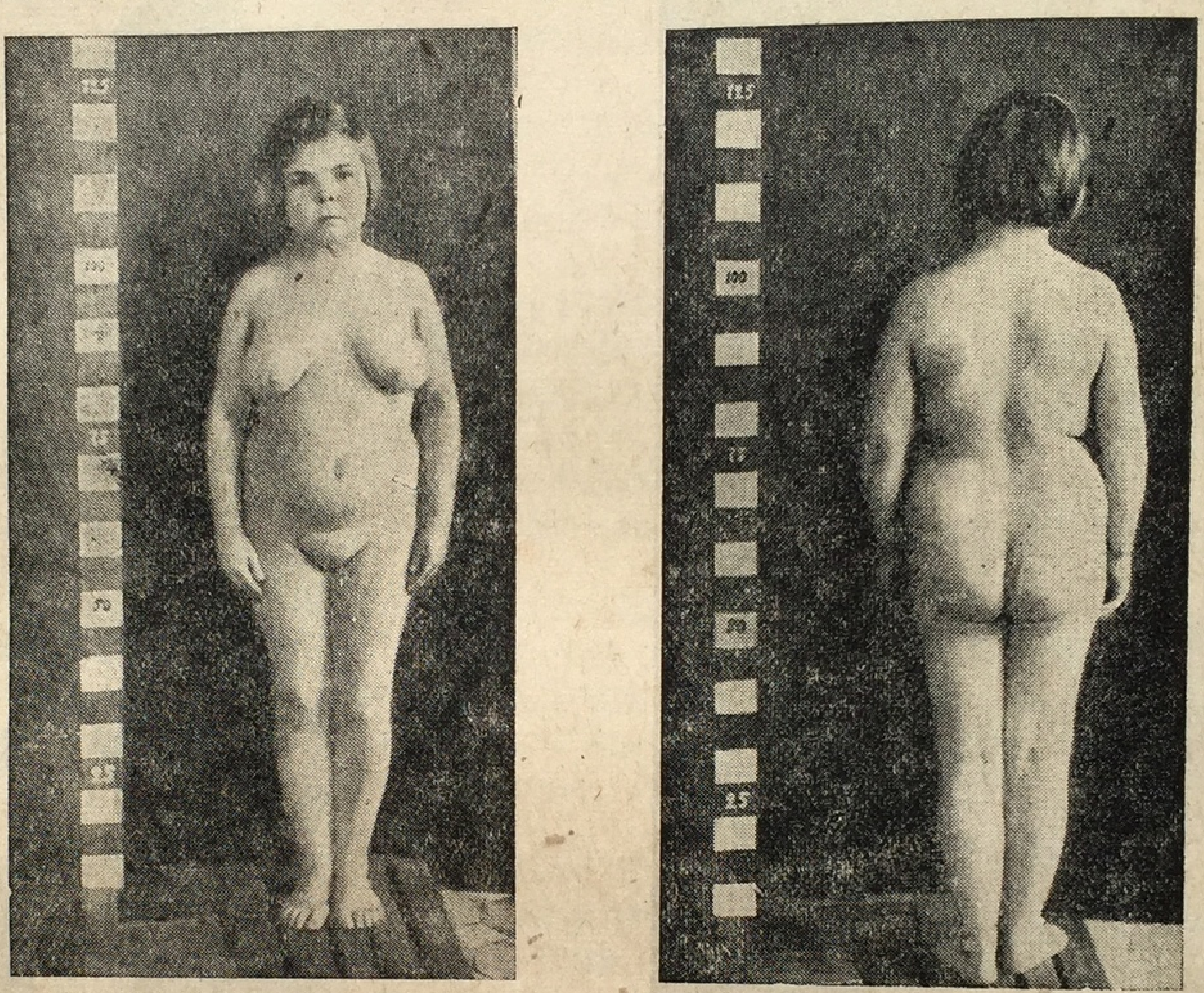


Рис. 212.

Рис. 213.

Рис. 212.—213. Больная Б-ва, 21 г. Рост около 125 см. Menses пришли с 20 лет. Рост грудных желез начался с 15 лет и усилился к 20 г. без лечения. Случай исключительно редкой формы гипофизарного нанизма. (Собств. наблюдение, 1935.)

В исключительно редких случаях у гипофизарных карлиц могут даже появляться менструации (правда, скудные), вырастать грудные железы и появляться половое чувство.

Примером такого рода может быть одна из наших больных, Б-ва, 21 года; поступила в клинику Эндокринологического института 14/II 1935 г., рост около 125 см. Менструации пришли на 20-м году, ходят через 28 дней, регулярно, по 3—4 дня, скудны. Половое чувство имеется. С 15 лет начали расти грудные железы, а к 20 годам они были уже хорошо выражены.

Очень вероятно, что при таких формах гипофизарного нанизма имеется сохранившийся базофильный аппарат передней доли мозгового придатка, хотя и слабо, но все же функционирующий и своим проланом активирующий половой аппарат больной. Эозинофильный же аппарат, являющийся источником продукции гормона роста, видимо, находится в состоянии резкой аплазии. Этим объясняется то обстоятельство, что при наличии слабо функционирующего полового аппарата имеется резкая задержка роста (см. рис. 212—213).

Течение болезни, в сущности, вообще отсутствует, так как в случаях, где в основе гипофизарного карликового роста нет опухоли гипофиза, нет физарным карликовым ростом наблюдается редко. Чаще турецкое седло при рентгенографическом исследовании оказывается нормальным.

Со стороны психики обычно заметных уклонений от нормы нет. Нередко среди них встречаются способные люди, целые коллективы артистов-лилипутов создаются из этих больных.

Само собой разумеется, что гипофизарные карлики всегда бездетны из-за недоразвития своего полового аппарата. Полового чувства у них, обычно,

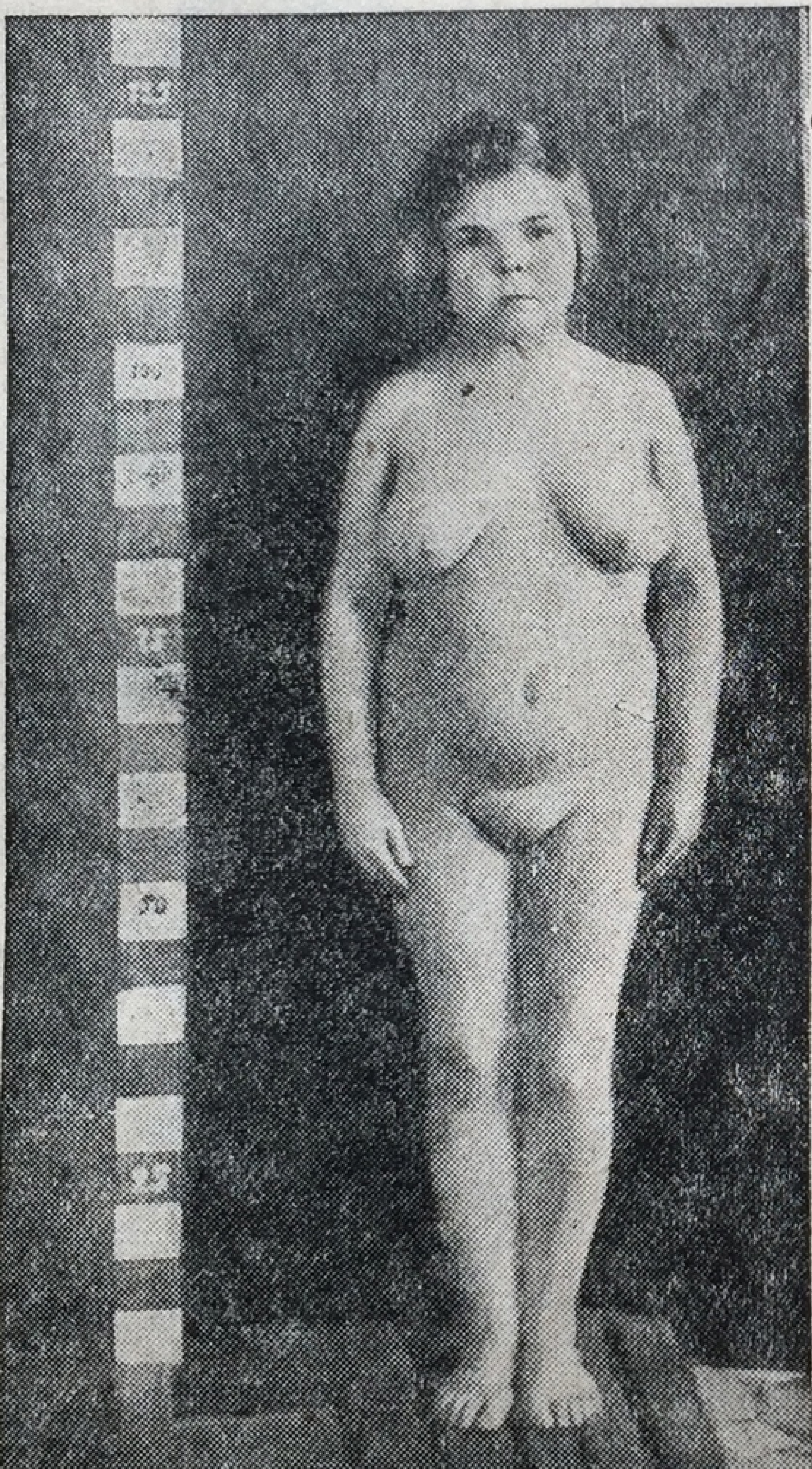


Рис. 212.

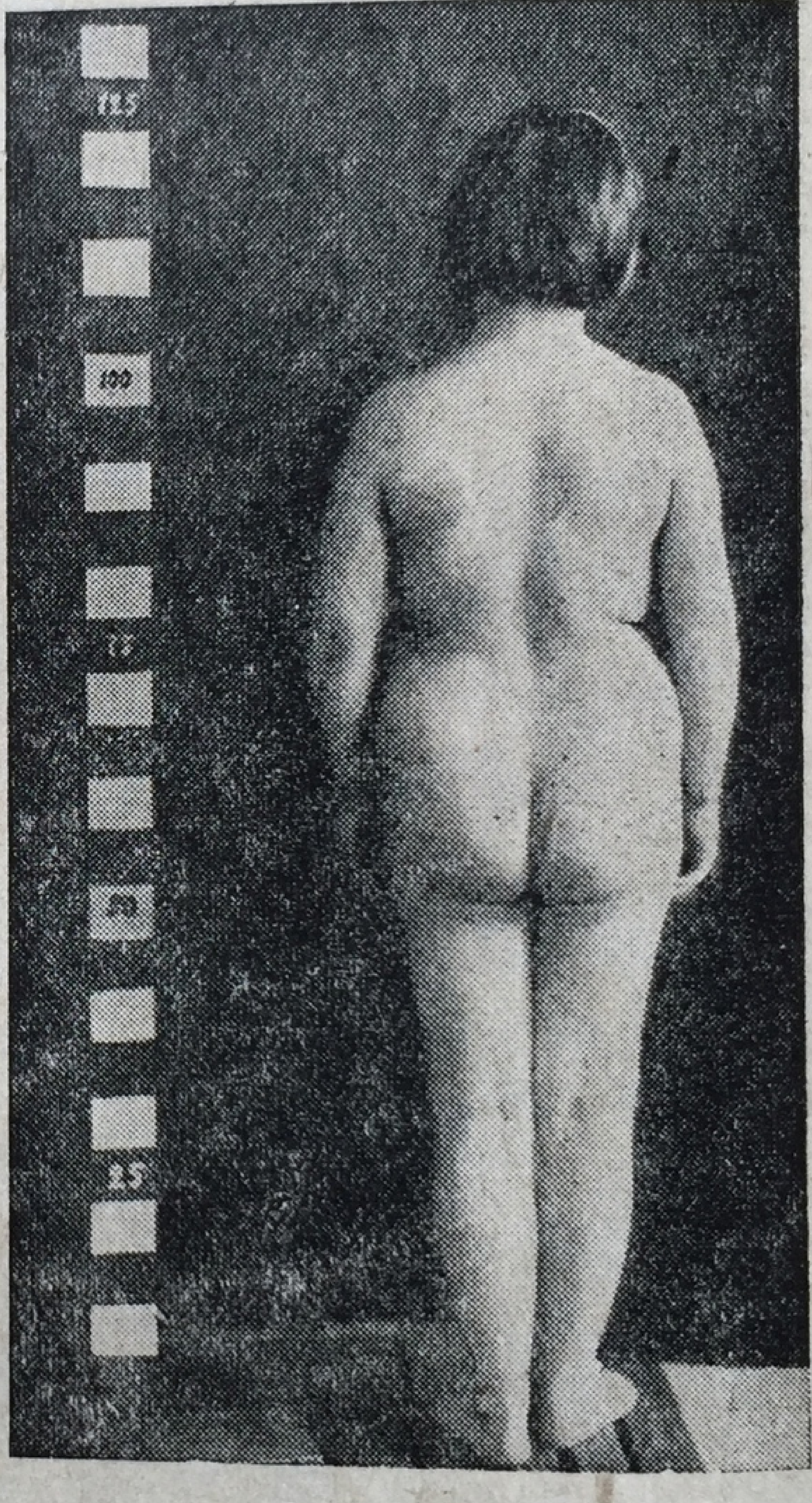


Рис. 213.

Рис. 212.—213. Больная Б-ва, 21 г. Рост около 125 см. Menses пришли с 20 лет. Рост грудных желез начался с 15 лет и усилился к 20 г. без лечения. Случай исключительно редкой формы гипофизарного нанизма. (Собств. наблюдение, 1935.)

нет, coitus невозможен. В редких случаях половое чувство имеется, а однажды мне пришлось наблюдать случай гипофизарного субнанизма, причем больной упорно мастурбировал.

В исключительно редких случаях у гипофизарных карлиц могут даже появляться менструации (правда, скудные), вырастать грудные железы и болезни. Они живут, как здоровые люди, ни на что не жалуясь. Другое дело, когда имеется опухоль мозгового придатка: тогда мы имеем перед собой тяжелого больного со всеми теми последствиями, которые вытекают из наличия опухоли гипофиза.

Диагноз гипофизарного карликового роста очень прост. Перечисленные симптомы—пропорциональность задержки роста, остановка в развитии полового аппарата, типичное выражение «старческого» лица в сочетании со всеми прочими признаками—позволяют поставить диагноз в огромном большинстве случаев безошибочно. Требует уточнения только состояние турецкого седла, позволяющее во многих случаях решить вопрос о наличии опухоли мозгового придатка (рентгенограмма).

Вопрос о диагностике задержки роста эндокринного происхождения рассмотрен уже нами подробно в главе о микседеме.

По мнению Цондека строго научное этиологическое подразделение карликового роста, которое охватывало бы все встречающиеся случаи, в данное время вряд ли можно дать. Не надо, к тому же, забывать, что все инкреторные железы обладают в той или иной мере влиянием на рост.

Мне представляется также важным указать попутно и на особое состояние организма, вернее—на особый облик больного, которое принято было обозначать словом «инфантилизм» (детский вид взрослого субъекта). Этот термин характеризует только внешний вид больного, и применение его теперь, когда клиника эндокринных заболеваний так хорошо изучена, нецелесообразно. Тем более это нецелесообразно, что «инфантильные» черты встречаются чуть ли не при всех эндокринных заболеваниях.

Мне кажется, что самое понятие «инфантилизм», которое во всех классификациях обнимает самые разнообразные заболевания, главным образом внутрисекреторного характера, не должно употребляться в том широком значении этого слова, как это предлагалось раньше. Термин «инфантилизм» должен быть понимаем более узко: это только остановка на детской ступени развития, причем остановка гармоничная.

Такое гармоничное застывание организма на детской ступени развития возможно только в тех случаях, когда какой-либо токсический момент равномерно повлиял на все ткани и органы, а в том числе и на эндокринную систему. Для таких случаев пропорциональной задержки развития термин «инфантилизм» вполне применим и может быть удержан. К именно так понимаемому инфантилизму могут быть отнесены случаи пропорциональной задержки развития организма на одной из ступеней его в зависимости от наследственного сифилиса, туберкулеза, алкоголизма, приобретенной в раннем детстве малярии, эхинококка внутренних органов и пр. Все же остальные формы инфантилизма, приводимые в известной схеме Антона и др., имеют в своей основе одно- или многожелезистые расстройства.

Согласно схеме Ганземана, несколько дополненной и видоизмененной мной, карликовый рост должен быть разделен на две большие группы: а) пропорциональный карликовый рост и б) непропорциональный.

К первой группе пропорционального карликового роста относятся: 1) гипофизарный карлик; 2) тиреогенный карлик; 3) карликовый рост, обусловленный заболеванием коркового слоя надпочечников; 4) карликовый рост, обусловленный заболеваниями зобной железы; 5) инфантильный тип карликового роста, обусловленный экзогенными, токсическими и другими моментами; 6) карликовый рост при раннем половом созревании (сначала они гигантичны, а потом, когда эпифизарные линии окостеневают, они отстают в росте).

Ко второй группе непропорционального карликового роста могут быть отнесены: 1) рахитический карлик; 2) хондродистрофический карлик; 3) карликовый рост при врожденной ломкости костей; 4) диспропорциональный карликовый рост при возникновении в периоде роста многожелезистых расстройств.

Эта классификация всех форм задержки роста позволяет быстро ориентироваться в каждом отдельном конкретном случае остановки роста.

Возвращаясь к гипофизарному карликовому росту, мы должны сказать, что в огромном большинстве случаев наши методы лечения не дают результатов. Если имеется опухоль гипофиза, то необходимо лечение и оно ведется по тем же принципам, на которые уже указывалось в главе об акромегалии. Если опухоли нет, то и лечения, в сущности, применять нечего, так как все наши методы воздействия на остановку полового развития и роста у гипофизарных карликов мало утешительны. Здесь скорее приходится задуматься о том, как рациональнее использовать работоспособность такого больного.

Описанные некоторые случаи якобы усиления роста у гипофизарных карликов под влиянием применения препаратов передней доли мозгового придатка, половых желез и пр. мало убедительны, так как и сами гипофизарные карлики растут, хотя и очень медленно.

Прогноз гипофизарного карликового роста абсолютно неблагоприятен. Никогда гипофизарный карлик не может вырасти до нормальных, свойственных возрасту размеров, и половой аппарат так и остается недоразвитым на всю жизнь. Обычно карлики недолговечны и погибают от случайных болезней. Может быть, гипофизарно-половая недостаточность играет известную роль в снижении сопротивляемости организма к инфекциям.

Dystrophia maranto-genitalis. Cachexia hypophysaria (болезнь Симмондса)

Среди гипофизарных дистрофий несомненно самой редкой является так называемая dystrophia maranto-genitalis, или болезнь Симмондса. Эта гипофизарно-нервная дистрофия была впервые описана упомянутым автором в 1914 г. как самостоятельная болезнь, в основе которой лежит выпадение функции гипофиза как результат его некроза.

Описание касалось одной больной, погибшей от пуерперального сепсиса при явлениях тяжелой кахексии в коматозном состоянии, и единственной причиной смерти Симмондс признал обнаруженную им полную атрофию мозгового придатка, вызванную септической эмболией его.

Клиническая картина этого своеобразного заболевания, названного Симмондсом «гипофизарной кахексией», слагается из следующих характерных признаков: хронической кахексии, старческого вида больного, появления морщин на лице, выпадения зубов, прекращения менструаций, исчезновения волос на лице, подмышками, на лобке (то, что называется senium praecox). Кроме того, имеется уменьшение внутренних органов (спланхномикрия).

Ко всему этому присоединяются важные симптомы со стороны психики: поразительная апатия, отсутствие всякой психической живости, сонливость, состояние некоторой спутанности, головокружения, обмороки с временной потерей сознания и судорогами.

В первом описанном Симмондсом случае на секции была обнаружена атрофия всего гипофиза. Вскоре появилась работа Френкеля (1916), в которой сообщалось об аналогичном случае, причем отмечалось поразительное совпадение клинических симптомов болезни. На вскрытии была обнаружена атрофия передней (железистой) доли гипофиза. В 1918 г. Симмондс снова описывает два случая своего симптомокомплекса; на вскрытии он нашел лишь атрофические явления в передней доле гипофиза.

Появившиеся в дальнейшем описания этого заболевания в работах Бострема и Фара (1918) всецело подтвердили как клинически, так и патологоанатомически самостоятельность этого симптомокомплекса, который тогда же и получил название болезни Симмондса.

За последние годы в литературе стали нередко встречаться описания все новых и новых случаев этой болезни, причем как со стороны симптоматологии, так и патогенеза описываемые случаи значительно отличались от первых случаев этого заболевания, описанных самим Симмондсом.

Если в первых случаях этой болезни имел место эмболический некроз гипофиза у женщин в послеродовом периоде, главным образом на почве пуэрперальных заболеваний, то в последующих описаниях мы находим уже случаи этого заболевания не только у женщин в послеродовом периоде, но и у мужчин, причем патогенез этих некрозов передней железистой доли гипофиза оказался чрезвычайно разнообразным.

Так, наблюдались сифилитические и туберкулезные поражения гипофиза, разрушения гипофиза злокачественными новообразованиями, кистами и пр. В смысле клинической симптоматологии дело оказалось также значительно сложнее, именно, на симптомокомплекс гипофизарной кахексии наслаивалась картина несахарного диабета, а в других случаях синдром Симмондса приближался к известной уже нам «плюригландулярной недостаточности», описанной еще в 1907 г. Клодом и Гужеро и позднее Фальта под именем «множественного склероза эндокринных желез».

Таковы случаи Пеге, Миермета, Цондека, Перитца, Якоба, Фальта и др.

В советской литературе случай гипофизарно-нервной дистрофии типа Симмондса (dystrophia maranto-genitalis, или cachexia hypophysaria) был впервые опубликован мной (1925).

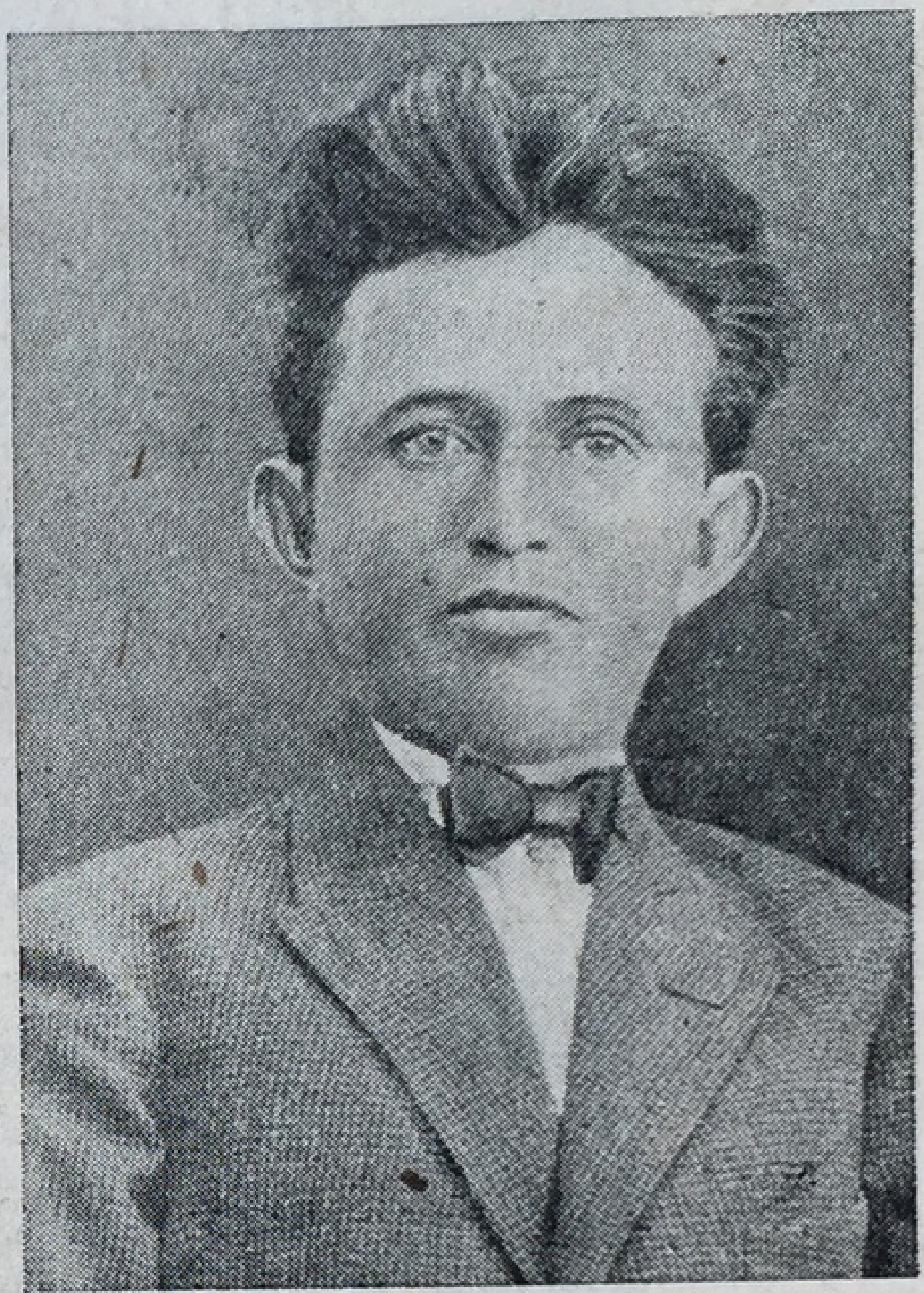


Рис. 214. Б-ов, 23 лет, до наступления dystrophia maranto-genitalis и diabetes insipidus.

В качестве этиологических и патогенетических факторов имели место следующие моменты: опухоли, кисты, воспалительные явления, некрозы (как результат эмболий, кровоизлияний), сифилитические процессы и пр., разрушающие гипофиз и поблизости лежащие базальные ганглии, ксантоматозные инфильтрации мозгового придатка, петрификация его и т. д.

Изучение целого ряда собранных в литературе детально изученных случаев позволяет установить следующую симптоматологию страдания:

I. Со стороны кожи, подкожной клетчатки, волосяного покрова, зубов, костного скелета: 1) маразм; 2) исчезновение подкожного жира (остается «кожа да кости»), резкое похудание; 3) старческий облик больного, несоответствующий возрасту; 4) кожа суха, атрофична, теряет свою эластичность; 5) выпадение волос всюду, даже бровей и ресниц; 6) выпадение зубов; 7) атрофия нижней челюсти.

II. Со стороны общего состояния, нервной системы и психики: 1) страшная слабость, адинамия; 2) ощущение холода; 3) падение температуры ниже нормы; 4) падение кровяного давления; 5) головокружения; 6) приступы бессознательного состояния, иногда судороги; 7) апатия; 8) резкая психическая вялость; 9) потеря памяти; 10) галлюцинации; 11) сонливость (letargia pituitaria); 12) коматозное состояние (coma pituitaria).

III. Со стороны внутренних органов, органов кроветворения и обмена веществ: 1) атрофия внутренних органов; 2) отсутствие аппетита; 3) тошноты, рвоты, поносы; 4) отсутствие соляной кислоты в желудочном соке; 5) значительная анемия, лейкопения, иногда эозинофилия; 6) падение основного обмена веществ.

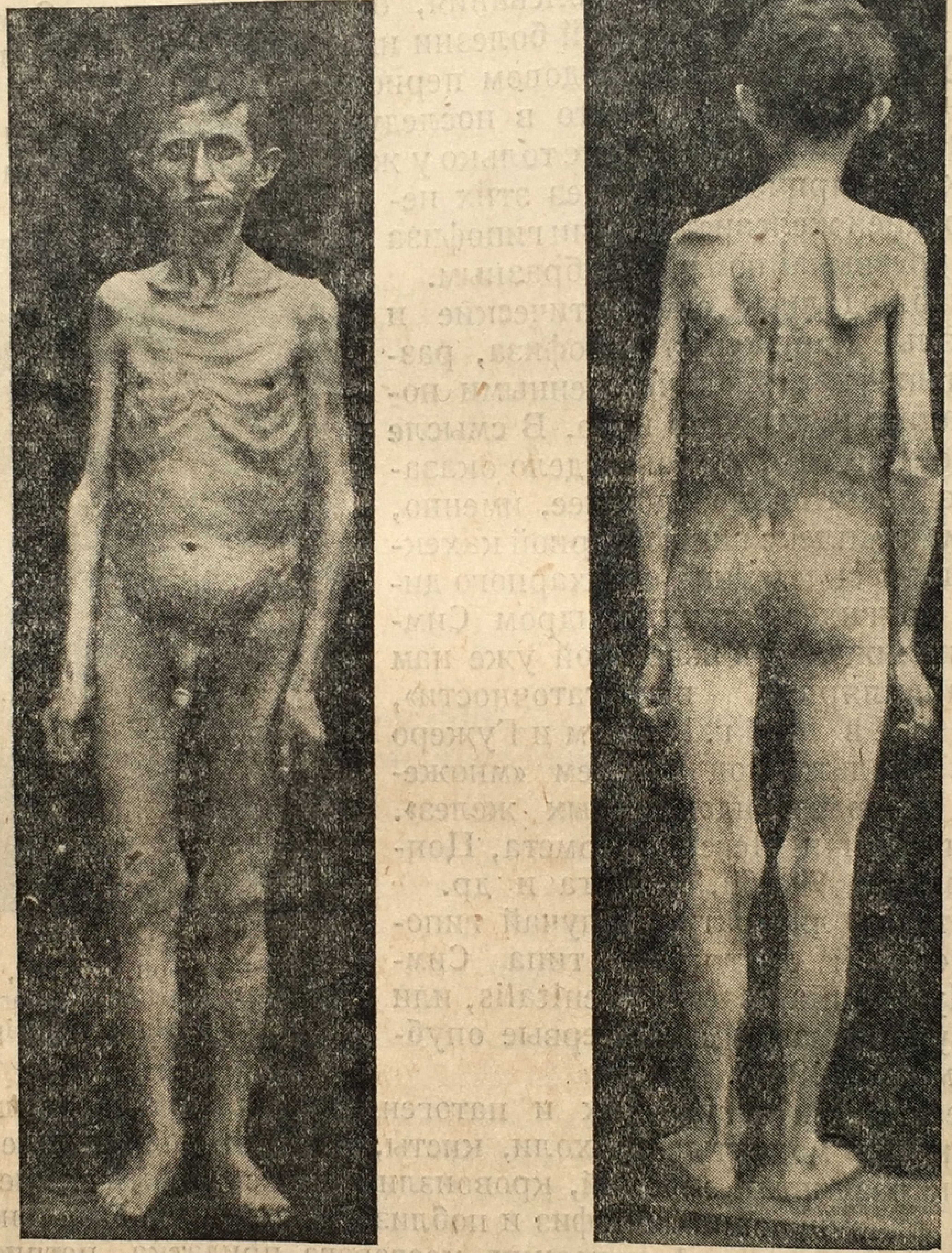


Рис. 215. Рис. 216.

Рис. 215—216. Тот же самый больной Б-ов, что и на рис. 214 в возрасте 26 лет с выраженной формой dystrophia maranto-genitalis и diabetes insipidus. Рост 146 см. Вес 29 кг. (Собств. наблюдение, 1935).

IV. Со стороны половых органов: 1) атрофия половых органов; 2) выпадение вторичных половых признаков; 3) полное угасание libido.

Что касается течения болезни и ее исхода, то все дело здесь в этиологическом моменте и тяжести случая. Если в основе страдания лежат свежие сифилитические изменения в указанных отделах (гипофиз, базальные ганглии), то дело может кончиться выздоровлением (например, случай Фальта, 1925 г.).

Мы должны особенно заострить внимание на нерезко выраженных случаях этого страдания, где симптоматология может и не быть полной, а выражены лишь некоторые симптомы и среди них ведущими являются значительное похудание, старческий облик больного, резкое снижение функции полового аппарата и пр. Это имеет особенно большое значение для терапии страдания.

Знакомство с такими нерезко выраженными формами, которые, надо думать, являются результатом частичного разрушения каким-либо патологическим процессом передней доли мозгового придатка, чрезвычайно важно.

Нам приходилось наблюдать несколько таких нерезко выраженных случаев болезни Симмондса, которые тянулись по нескольку лет и где лечение приносило несомненную пользу.

За последние годы в связи с хорошо разработанной хирургической техникой удаления мозгового придатка при его опухолях нам удалось наблюдать длительно этих больных с удаленным патологически измененным мозговым придатком. Нам пришлось здесь столкнуться и со случаями развивавшегося маразма. От лечения гипофизарными препаратами (пролан) имелся небольшой и временный успех.

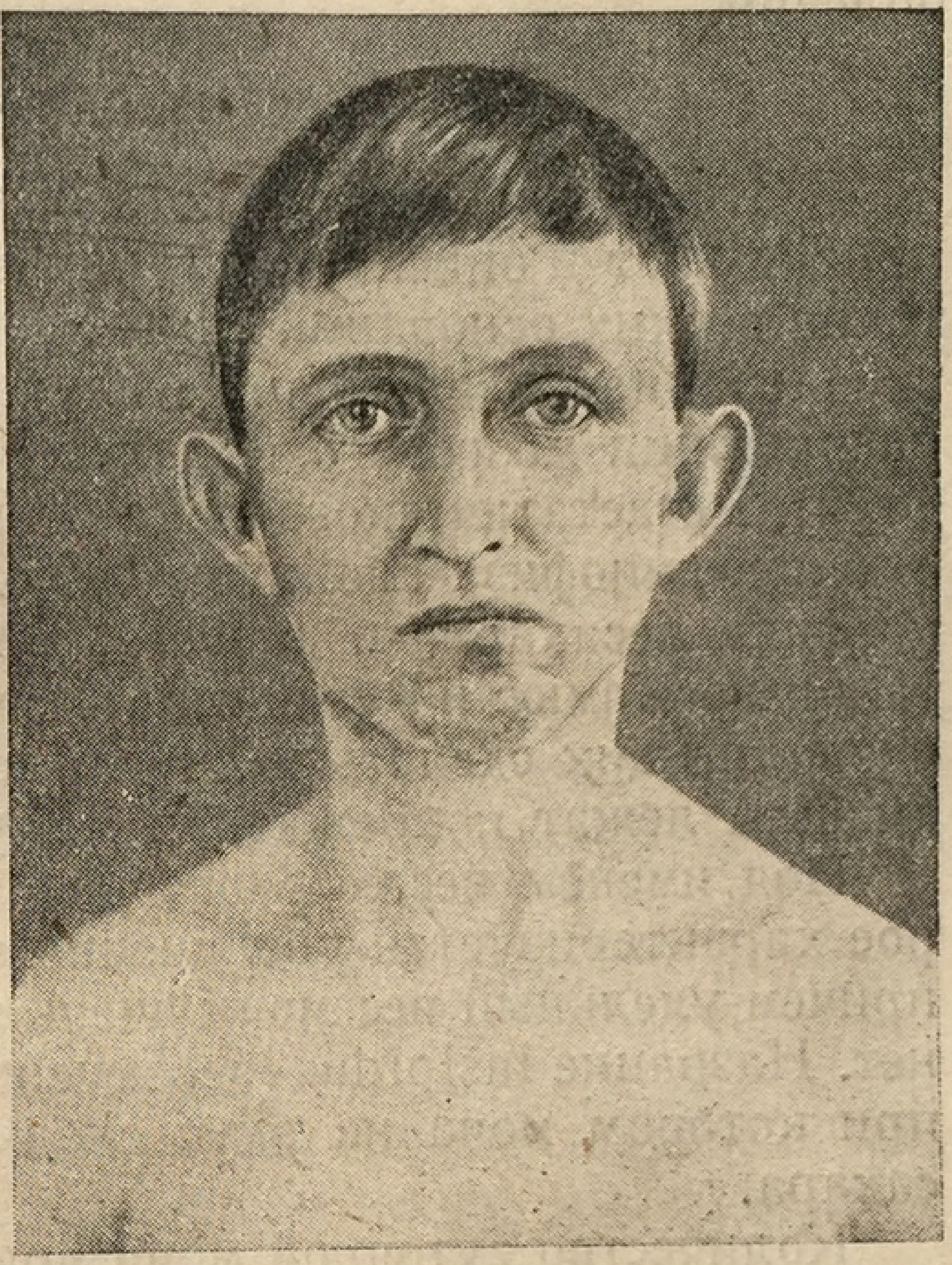


Рис. 217. Тот же больной Б-ов в возрасте 28 лет, с наступившим улучшением под влиянием проведенного лечения. (Собств. наблюдение, 1935 г.)

При установлении диагноза следует принимать во внимание целый ряд кахектических состояний, могущих давать некоторые сходные черты с гипофизарно-нервной дистрофией типа Симмондса, а именно: 1) плюригландулярный синдром; 2) аддисонова болезнь; 3) кахексия от злокачественных опухолей; 4) кахексия в финальной стадии туберкулеза (туберкулез брыжеечных лимфатических желез); 5) кахексия при тяжелом диабете; 6) кахексия при прогрессивном параличе и tabes dorsalis marantica Оппенгейма.

Упомянутые заболевания делают, разумеется, необходимым всестороннее обследование больного в отношении не только эндокринной системы и внутренних органов, но и нервной системы, психики, мочеполовых органов и пр. В особенности же необходимо всеми методами исследования установить наличие или отсутствие сифилитической инфекции.

Терапия болезни Симмондса по преимуществу заключается в применении больших доз пролана. В ряде опубликованных в литературе случаев (Цондек, Келлер и др.) применялись большие дозы пролана—100—300 единиц в день, а в некоторых случаях даже до 700 единиц в день. Нам приходилось видеть благоприятный результат лечения от систематического применения инсулина (по 5—10 единиц ежедневно в течение месяца) и больших доз пролана.

Герман (1934) советует назначать подкожно большие дозы пролана, пока в моче у пациента не появится положительная реакция Ашгейм-Цондека, которую дадут выделенные в моче избытки пролана; только тогда можно быть уверенным, что организм усвоил необходимое ему количество введенного пролана.

При наличии в анамнезе у больного сифилиса противосифилитическое лечение, конечно, необходимо, но это не должно останавливать гормональное лечение (пролан, инсулин).

Прогноз болезни всегда серьезен, так как полного излечения от применяемой нами заместительной терапии (пролан) не бывает. В тех же случаях, когда якобы наблюдалось полное выздоровление от проведенного гормонального лечения, возможны сомнения в правильности диагноза болезни.

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

В главе гипофизарных заболеваний обычно в качестве дополнения прибавляют и описание несахарного диабета. Несомненно, имеется достаточно веских оснований считать несахарный диабет именно гипофизарным заболеванием. Так, в ряде случаев пулевого ранения мозга с наличием разрушения мозгового придатка (по преимуществу межуточной и задней доли), метастатического рака этих отделов гипофиза, разрушения тех же отделов гипофиза гнойными эмболическими пробками может развиваться картина несахарного диабета. Однако нет недостатка как в экспериментальных (Камюс и Русси и др.), так и в клинических работах (Лешке и др.), позволяющих сделать и другой вывод—именно, что в основе несахарного диабета лежат повреждения межуточного мозга.

Под именем несахарного диабета понимают особое заболевание, которое характеризуется увеличенным выделением мочи с усиленной жаждой, причем удельный вес мочи очень низок (в среднем до 1005), сахара в ней нет. Название insipidus (безвкусный) дано в отличие от сахарного диабета, при котором моча на вкус сладкая от присутствия в ней виноградного сахара.

Количество суточной мочи при несахарном диабете обычно колеблется между 3—10 л; были описаны случаи, когда количество мочи превышало в сутки 40 л. Жажда при этом заболевании так велика, что больные, если не имеют возможности раздобыть воды, пьют даже собственную мочу. Лишение их жидкости ведет обычно к крайне тяжелым клиническим проявлениям: резкой нервности, беспокойству, повышению температуры и бреду.

Обычно разделяют несахарный диабет на две формы: а) симптоматическую, при которой находят патологические изменения на основании мозга, и б) идиопатическую, которая отмечается у лиц с отягощенной нервной наследственностью и душевнобольных. В связи с новейшими данными физиологии и патологии межуточного мозга и мозгового придатка такое деление представляется нам уже малоприемлемым. Приходится допустить, что в огромном большинстве каждый случай несахарного диабета имеет в своей основе патологические проявления со стороны гипофиза или межуточного мозга.

Фейль различает две формы: 1) гиперхлоремическую-гипохлорурическую и 2) гипохлоремическую-гиперхлорурическую. При первой форме диета, бедная поваренной солью, оказывает благоприятное влияние, при второй—эта диета большого значения не имеет. Не все авторы признают это деление.

Много уделялось внимания в свое время предположению, что в некоторых случаях несахарного диабета лежит неспособность почек к концентрации мочи (Мейер). Пробой Фольгарда с сухоядением не удается добиться повышения у этих больных удельного веса мочи выше 1010—1012. Эти случаи считались как бы за почечную форму несахарного диабета.

Однако знакомство с сахарным уколом Клода Бернара (укол в дно IV желудочка между ядрами блуждающего и слухового нервов), под влиянием которого появляются у животного полиурия и глюкозурия, а также с уколом в дно IV желудочка (Ингман, Мейер), который вызывает усиленное выделение соли, прежде всего показывает, что на дне IV желудочка имеются центры, регулирующие отдачу воды и хлористого натрия. Повидимому, выделение поваренной соли и воды почками регулируется этими центрами. Помимо этого, такие же центры в отношении воды и хлористого натрия находятся в межуточном мозгу. Таким образом, процессы выделения воды и хлоридов почками регулируются этими центрами, и допустить «первичное» поражение почек при несахарном диабете по современным взглядам вряд ли целесообразно, так как «концентрационная» способность почек, видимо, принадлежит не самой почке, а скорее есть результат регулирующего влияния на почку гипофизарно-субталамической области.

Импульс, исходящий от нервных центров и regio subtalamica, по мнению Цондека распространяется не только на почки, но и на ткани и на солевой и водный обмен, происходящий между кровью и тканями, короче—на осморегуляцию крови.

Целый ряд клинических и экспериментальных фактов заставляет нас ведущую роль в генезе несахарного диабета приписывать патологическим процессам (функциональным и анатомическим) в гипофизарно-субталамической области.

О симптоматологии страдания много говорить не приходится. Вся она слагается по преимуществу из субъективных жалоб на жажду и учащенное мочеотделение большими порциями и из соответствующих изменений мочи, о которых уже говорилось выше. Кроме того, отмечают уменьшение отделения слюны, уменьшение потоотделения, сухость кожи. Со стороны внутренних органов обычно никаких существенных изменений не находят. Больные во многих случаях имеют упитанный вид. В некоторых же случаях обращает на себя внимание значительное похудание. Аппетит обычно плохой, иногда же повышен. В единичных случаях при гипофизарном истощении имеется и симптомокомплекс несахарного диабета, что лишний раз подтверждает, быть может, общность генеза этих страданий.

Каких-либо особенностей течения болезни у детей обычно не наблюдается.

Диагноз в огромном большинстве случаев нетруден.

Прогноз обычно благоприятен, если только несахарный диабет не сочетается с гипофизарной кахексией, прогноз при которой обычно серьезен.

Нам приходилось наблюдать несколько случаев несахарного диабета у детей, и в тех случаях, где в основе его мы не могли констатировать поражения мозгового придатка, общее состояние детей было вполне удовлетворительно, питание их не страдало, в соматическом и умственном отношении они были совершенно здоровы. Одно только отличало их от здоровых—непреодолимая жажда и обильное учащенное мочеотделение с известными уже нам изменениями мочи. Нам пришлось наблюдать также одного больного, у которого несахарный диабет продолжался около пятидесяти лет и общее состояние его было вполне удовлетворительное.

В литературе не раз обращалось внимание на наследственное расположение к несахарному диабету. Описывались даже случаи, когда несахарный диабет отмечался в ряде поколений одной и той же семьи. Как объяснить эти наследственные формы несахарного диабета—вопрос еще далеко не решенный.

Что касается терапии несахарного диабета, то все авторы согласны только в одном: если в основе страдания лежат свежие сифилитические процессы на основании мозга и в гипофизарно-субталамической области, специфическое лечение дает резкое улучшение и даже выздоровление. Там же, где в основе страдания лежат другие процессы (опухоли, воспалительные явления и пр.), терапия обычно дает лишь временный результат.

Лучшим средством оказались препараты задней доли гипофиза (наш препарат питуикрин П), назначаемый в виде подкожных инъекций ежедневно по 1—2 см³. Действие препарата отличное, но применять его необходимо постоянно. Некоторые авторы пробовали давать его в виде суппозиториев, но результата от этого способа введения препарата обычно не бывает.

Блумгарт предложил (1922 г.) лечить несахарный диабет интраназальным введением порошка высушенной задней доли мозгового придатка.

Доза 0,05, 1—2—3 раза в день, смотря по тяжести случая, неизменно дает прекрасный терапевтический эффект (временный). Опыт нашей клиники с полным правом позволяет рекомендовать этот симптоматический метод терапии, являющийся наилучшим из всех существующих (см. А. А. Атабек, Несахарный диабет и интраназальное лечение его порошком гипофиза, «Проблемы эндокринологии», 1936, 2, 95—103).

Мы не раз пробовали делать пересадки задней доли гипофиза (в подкожную клетчатку, безразлично куда),—результат обычно выявлялся скоро, а через 20—25 дней как правило действие имплантата исчезало, видимо, в результате наступившего его рассасывания. Лечение лизатами, на которое возлагались большие надежды, по нашим наблюдениям никаких результатов не дало.

Прекрасный результат интраназального метода делает, повидимому, пересадки гипофиза, да и другие методы лечения диабета в большинстве случаев излишними.

Диететическому лечению все авторы придают определенное значение. Так, ограниченные приемы с пищей поваренной соли с целью облегчения концентрационной работы почек давали хорошие результаты. В остальном обычно нет оснований ограничивать диеты. Известное влияние имеет небольшое ограничение введения воды, но с этим надо быть очень осторожным.

Иногда будто бы помогало внушение, что, впрочем, представляется весьма сомнительным.

VI. ЗАБОЛЕВАНИЯ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проф. Н. А. Шерешевский (Москва)

Значение шишковидной железы как внутрисекреторного органа, которое еще недавно оспаривалось, за последнее время благодаря работам Энгеля и др. стало общепризнанным. В физиологическом и морфологическом очерке достаточно подробно об этом говорилось, и наша задача— обратить только внимание на клинику заболеваний этой железы. В настоящее время следует признать установленным, что шишковидная железа продуцирует особое вещество, которое подавляет влияние гонадотропного вещества передней доли мозгового придатка. Таким образом, это вещество шишковидной железы является как бы тормозом по отношению к гонадотропному гормону передней доли мозгового придатка. Это положение можно считать прочно установленным прежде всего экспериментами Энгеля: при помощи 20 крысиных единиц препитана (гормон передней доли мозгового придатка, получаемый из мочи), обладающего четко выраженным гонадотропным эффектом, он вызывал у мыши ясную лютеинизацию яичников с образованием кровяных точек (corpus rubrum), но если одновременно с препитаном мыши вводился подкожно экстракт из половины шишковидной железы, типичного гонадотропного влияния препитана уже не получалось.

Кроме того, заслуживают внимания опыты Изава, Иоко, Урехиа и Григориу, которые при удалении шишковидной железы могли отметить значительное увеличение мозгового придатка и особенно гипертрофию эозинофильных клеток его передней доли.

Кроме того, тем же Энгелем установлено, что если вводить подопытным животным экстракт передней доли мозгового придатка, содержащий гормон роста, то животные обнаруживают прибавку в весе; но если одновременно с гипофизарным экстрактом вводить экстракт эпифизарный (из шишковидной железы), то влияние гормона роста не выявляется. Из этого следует, что и в отношении гормона роста мозгового придатка шишковидная железа, видимо, является также фактором тормозящим. Отсюда становится понятным, что при опухолях шишковидной железы (кисты, тератомы, саркомы и пр.) и инфекционных гранулемах (сифилис, туберкулез и др.), деструктирующих шишковидную железу, мы имеем как бы устранение тормозящего фактора в отношении, по крайней мере, двух гормонов влияний передней доли мозгового придатка: гормона роста и гонадотропного гормона.

Это позволяет сделать допущение, что проявление раннего полового и физического созревания (а иногда и одновременно с ними умственного) при деструктивных процессах в шишковидной железе есть прежде всего следствие избыточно поступающих в организм ребенка из передней доли мозгового придатка гормонов роста и гонадотропного. Эта избыточная продукция указанных гормонов является результатом гипертрофических процессов в клеточных элементах гипофиза и обусловливается устранением тормозящего влияния на гипофиз со стороны нефункционирующей шишковидной железы.

Как правило эпифизарные формы pubertas praecox наблюдаются у мальчиков. У взрослых мужчин с опухолями шишковидной железы обычно не наблюдается ни усиления роста, ни усиления развития полового аппарата. Марбург обращал внимание на некоторые формы ожирения, обусловленные наличием аденом шишковидной железы. Трудно решить, является ли ожирение в данном случае результатом избыточного насыщения организма гормонами шишковидной железы.

Введение животным больших доз экстрактов эпифиза согласно работам ряда авторов не дает не только ожирения, но даже намека на прибавку веса.

Как указывает Г. Цондек, при опухолях эпифиза может даже наблюдаться тяжелая кахексия, которой иногда может предшествовать ожирение. Впрочем, эти случаи очень редки, и на основании единичных наблюдений (Гемпель) нельзя делать каких-либо определенных выводов.

Лечение опухолей шишковидной железы—оперативное, если только операция по техническим условиям возможна. При наличии сифилиса надо применить противосифилитическое лечение.

VII. ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Проф. Н. А. Шерешевский (Москва)

АДДИСОНОВА БОЛЕЗНЬ

Заболевание, получившее название аддисоновой болезни по имени описавшего ее в 1855 г. Аддисона, имеет в своей основе деструктивные и атрофические процессы в надпочечниках.

Заболевание это обычно начинается в возрасте 20—40 лет, но встречается оно и у детей и даже у стариков. У мужчин оно встречается, повидимому, чаще, чем у женщин. Заболевают люди нежного телосложения, у которых в наследственности имеется указание на туберкулез. Впрочем, это заболевание может развиваться и у людей, дотоле совершенно здоровых, иногда без каких-либо предшествующих заболеваний, иногда же после перенесенного гриппа или другой какой-либо инфекции.

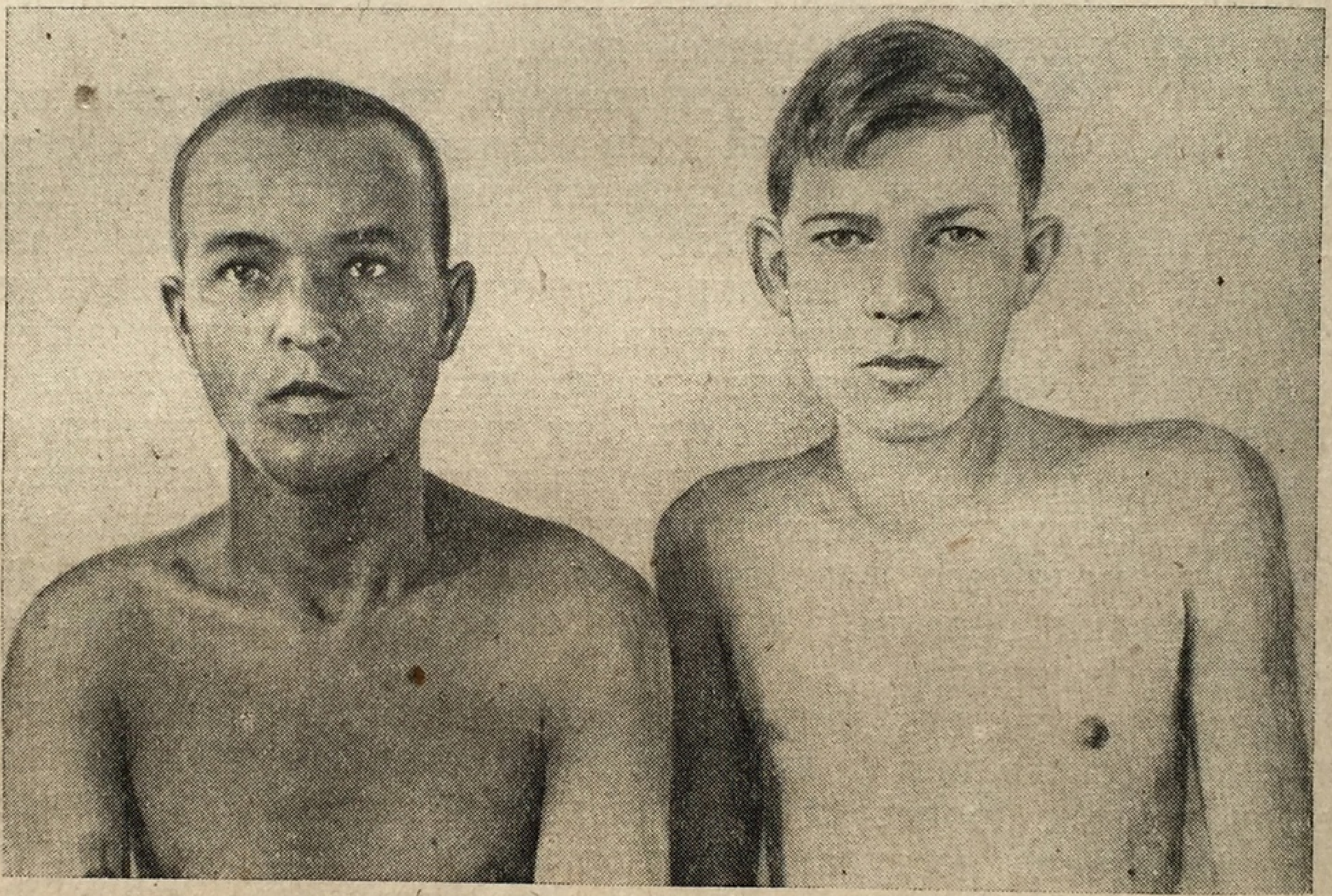


Рис. 218. Больной Ч-в, 23 лет (слева). Типичный случай аддисоновой болезни. Справа нормальная окраска покровов. (Собств. наблюдение, 1932 г.).

В выраженных случаях симптоматология аддисоновой болезни очень характерна: появляется мышечная слабость (адинамия), психическая вялость, необычайно легкая утомляемость, неохота к труду, желудочно-кишечные нарушения, снижение кровяного давления (гипотония) и дымчато-бронзовая окраска кожи и слизистых оболочек.

Обычно эта темная окраска появляется на разгибательных поверхностях кистей рук, в сгибах, закрытых местах, подвергающихся трению одеждой (пояс), половых органах, промежности, на слизистых оболочках полости рта, языке, деснах и пр. Обращает на себя внимание и резкое похудание. Слабость настолько велика, что больные обычно бо̀льшую часть дня вынуждены лежать в постели.

Признаки со стороны желудочно-кишечного канала многообразны: тошноты, рвота, исчезновение аппетита, чувство тяжести в подложечной области, поносы, приступы болей в кишках. Свободная соляная кислота из желудочного сока как правило исчезает.

При решении вопроса, какой из симптомов аддисоновой болезни появляется раньше других, мы наталкиваемся на очень большие трудности. Многие авторы отмечают меланодермию как начальный симптом, но мы знаем, что в острых (тяжелых) формах этого заболевания до меланодермии дело даже не доходит, и больной погибает при явлениях тяжелой адинамии, гипотонии и желудочно-кишечных расстройств. К сожалению, статистически этот вопрос решить нельзя, так как материал в этом отношении у авторов слишком незначителен.

На основании собственных клинических наблюдений приходится притти к выводу, что в значительном большинстве случаев адинамия, гипотония и меланодермия идут с самого начала параллельно. Преобладание того или другого симптома позволило клиницистам выделить особые типы аддисоновой болезни: а) меланодермический, б) адинамический, в) гипотонический, д) желудочно-кишечный и пр. Опрос больных в большинстве случаев позволил устанавливать как начальный симптом все же адинамию и общую астению. Сезари указал, что астения при аддисоновой болезни является основным симптомом.

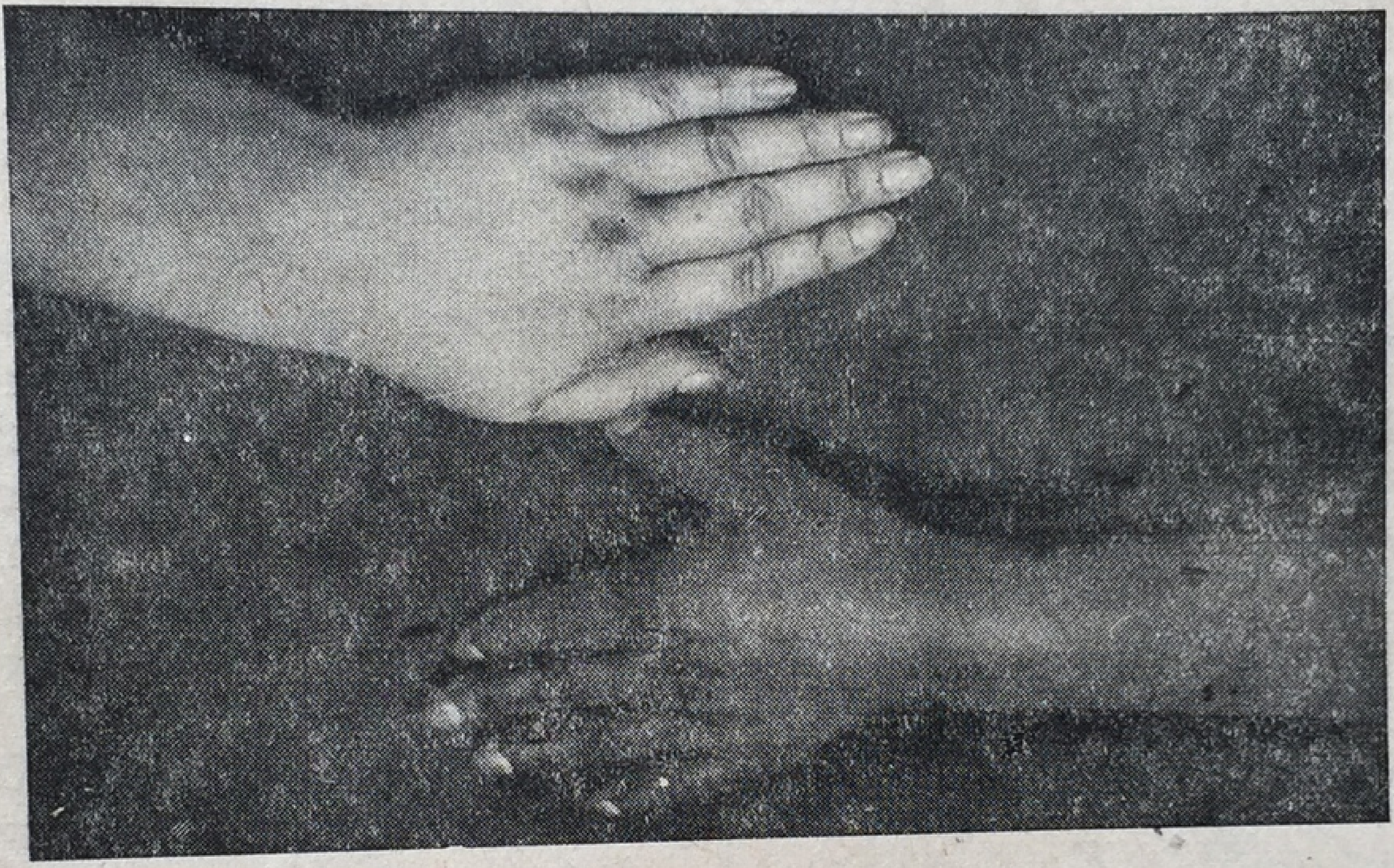


Рис. 219. Вверху—нормальная окраска кожи тыльной поверхности руки у 42-летней здоровой женщины. Внизу—резко выраженная пигментация (меланодермия) у 42-летней женщины, страдающей аддисоновой болезнью. (Собств. наблюдение, 1934 г.).

Это мнение подтверждает и Фальта: «Сперва болезнь почти всегда проявляется в легкой утомляемости, неохоте работать, апатии; к этому присоединяются временами головные боли, плохой сон, иногда упорная бессонница, плохое настроение и угнетенное состояние, часто ненормальная возбужденность, потеря памяти, шум в ушах, головокружение и частые обмороки, зевота, икота, ревматические боли в крестце и конечностях, иногда эпилептиформные судороги. В позднейших стадиях могут наблюдаться очень бурные явления со стороны нервной системы: частый бред, острое помешательство, судороги, сильное угнетение и кома». Установление астении как начального и ведущего симптома заставляет нас прежде всего не дожидаться меланодермии и пигментации слизистых оболочек для установления диагноза аддисоновой болезни, а предположить у больного этот синдром, если только к тому же в наследственном анамнезе имеется туберкулез и наряду с астенией появляются гипотония и желудочно-кишечные расстройства.

На основании статистики Левина (561 вскрытие) пигментация встречается в 72% случаев, и очень может быть, что она возникает и с самого начала болезни. Развивается пигментация наряду с другими признаками, но так медленно, что делается заметной только после появления других симптомов. Может быть, на больных самый факт потемнения покровов обнаруживает гораздо большее влияние, чем астения, и в их сознании начало болезни нередко связывается именно с меланодермией.

Помимо изложенных симптомов имеется еще ряд признаков со стороны сердечно-сосудистой системы, крови, эндокринной системы, обмена и пр.

Обычно сердечно-сосудистая система у больных аддисоновой болезнью гипопластична. Сердце нередко капельное, аорта узка. Однако встречаются и совершенно здоровые сердца, в дальнейшем становящиеся неполноценными.

В крови обычно отмечают пониженное содержание гемоглобина и уменьшение числа эритроцитов. Со стороны белой крови—иногда относительный лимфоцитоз. Лимфатический аппарат во многих случаях аддисоновой болезни оказывался гиперплазированным.

Со стороны обмена заслуживает внимания лишь содержание сахара крови, который в большинстве случаев (однако не во всех) понижен. Граница усвояемости углеводов очень высока. При введении адреналина глюкозурии у них не появляется. В остальном со стороны обмена характерных нарушений обычно у аддисоников не бывает.

Со стороны центральной нервной системы обращают на себя внимание чрезвычайная раздражительность, быстрая нервная утомляемость и вспыльчивость. Больные делаются очень мнительными и всегда сознают свое тяжелое состояние. Сон обычно неудовлетворителен, не освежающий.

Течение болезни бывает двояким: заболевание начинается или очень незаметно, исподволь, течет длительно, то ослабляясь в своих проявлениях, то усиливаясь, или остро. В последнем случае все признаки выявляются четко, и больной при явлениях нарастающей адинамии, меланодермии, гипотонии и желудочно-кишечных расстройств погибает в течение нескольких месяцев или даже недель. В хронических случаях болезнь обычно тянется 2—3 года; изредка наблюдаются случаи, когда болезнь тянулась до 10 лет.

Встречаются также, правда исключительно редко, так называемые молниеносные случаи, когда больные погибают в течение нескольких дней.

Патогенез страдания—как правило туберкулезное поражение надпочечников, которое обычно бывает двусторонним.

Помимо туберкулеза надпочечников при аддисоновой болезни находили и другие патологические процессы в этих железах: сифилитические поражения, лейкемическую инфильтрацию их, простую атрофию и пр. Кроме того, следует отметить, что не во всех случаях клинического синдрома аддисоновой болезни наблюдались вообще поражения надпочечников. Иногда на вскрытии их находили нормальными, патологические же процессы были в симпатических узлах солнечного сплетения.

Попытка свести преобладающие проявления болезни к поражению того или другого отдела надпочечников оказалась неудачной. Так, думали, что гипотония является прежде всего результатом выражения преобладающего поражения мозгового (хромафинного) слоя надпочечников, ведущего к понижению продукции адреналина. Однако не следует забывать, что если даже и выключается хромафинный аппарат надпочечников, то все же остаются непораженными параганглии (разбросанные конгломераты той же хромафинной ткани), которые также продуцируют адреналин и в известной мере могут компенсировать выпавшую функцию адреналинового аппарата самих надпочечников.

Адинамию и меланодермию пытались объединить поражением коры надпочечников, что, видимо, не совсем верно, так как в этих случаях на вскрытии должно было бы иметься преимущественное поражение коры, но как раз это не подтверждалось.

Несмотря на все наши достижения в смысле познания функций надпочечников и изолирования двух гормонов из них (адреналин и кортин), а также нахождения в них витамина С, вопрос о всех физиологических свойствах и особенностях надпочечников еще далеко не ясен и вопросы клиники аддисоновой болезни со всем многообразием ее симптомов также еще далеки от полного разрешения.

Диагноз аддисоновой болезни в выраженных случаях нетруден, в начальных же стадиях чрезвычайно труден. Обычно приходится принимать во внимание прежде всего триаду симптомов: адинамию, гипотонию и меланодермию, которые обычно, как это уже указано выше, с самого начала идут параллельно.

Меланодермия, являющаяся одним из важных симптомов аддисоновой болезни, встречается при целом ряде заболеваний. Так, ее наблюдают при 1) бронзовом диабете, 2) хронической малярии, 3) злокачественных опухолях органов полости живота, 4) злокачественных опухолях женских половых органов, 5) гемохроматозе, 6) пеллагре, 7) расовых пигментациях покровов, 8) циррозах печени, 9) отравлении мышьяком, 10) некоторых зудящих дерматозах, 11) аргирии, 12) склеродермии, 13) базедовой болезни, 14) на так называемой «коже бродяг», 15) при akanthosis nigricans и др.

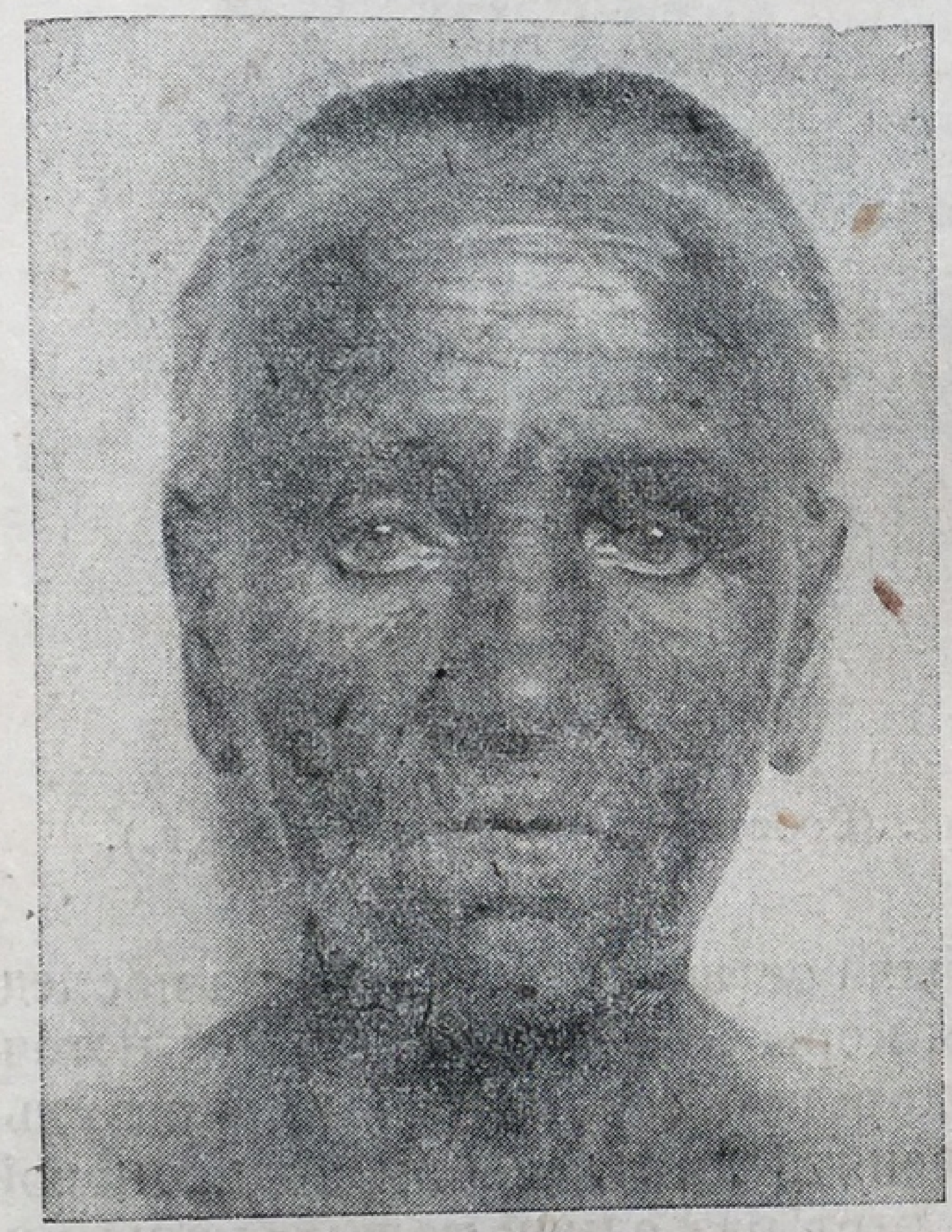


Рис. 220.

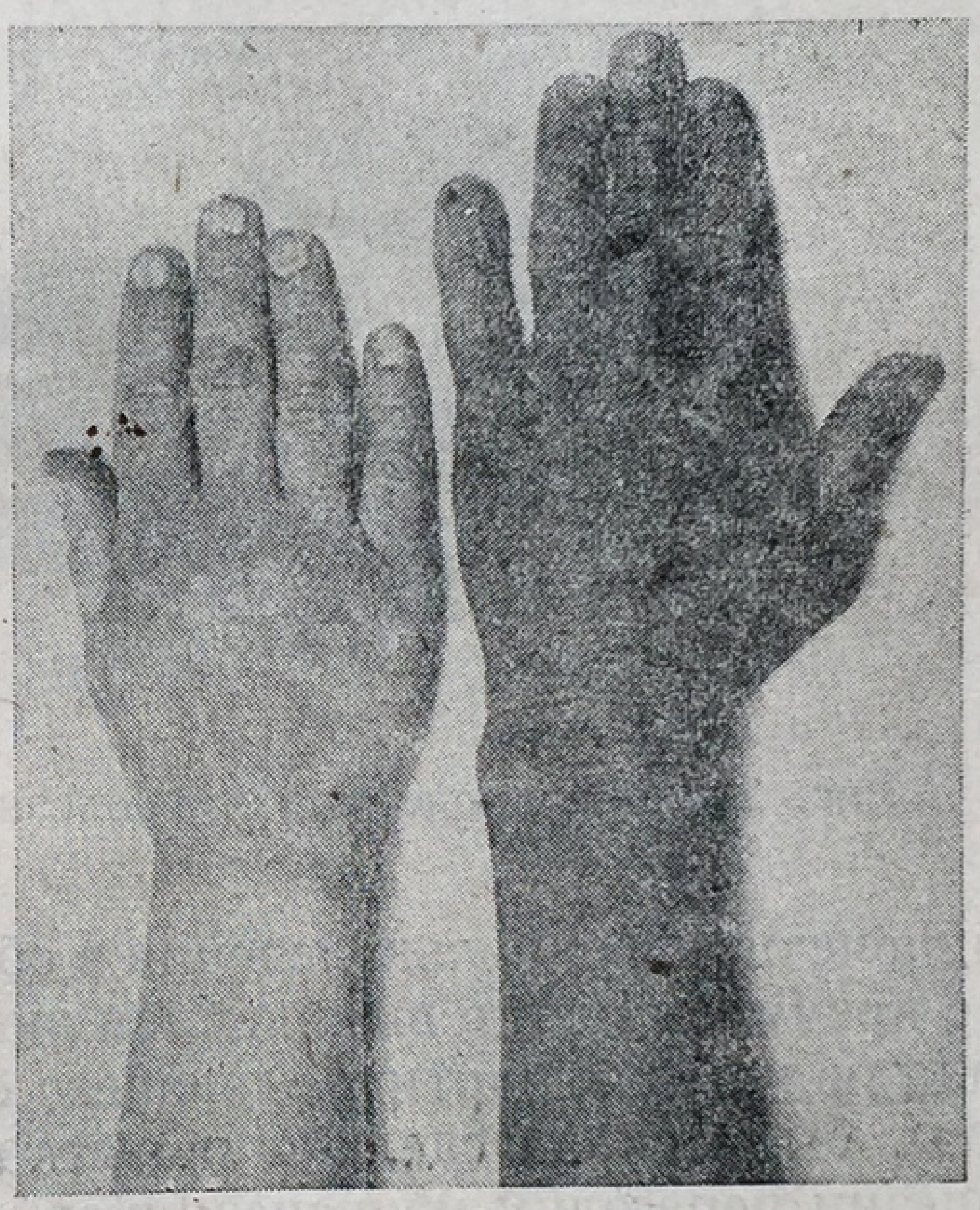


Рис. 221.

Рис. 220—221. Меланодермия при пеллагре. (Собств. наблюдение, 1933 г.).

Каждое из переименованных заболеваний имеет свою симптоматологию, но останавливаться на этом нет необходимости.

Не следует забывать, что иногда встречается выраженная меланодермия, до чрезвычайности напоминающая аддисонову болезнь, но нет пигментации слизистых, нет адинамии, гипотонии, желудочно-кишечных расстройств, низкого содержания сахара крови и пр. Эти формы мы называем ложной формой аддисоновой болезни. Генез этих «ложных» форм для нас неясен. Ни один из видов лечения не избавляет больных от меланодермии, которая является в таких случаях лишь косметическим дефектом.

прежде всего триаду симптомов: адинамию, гипотонию и меланодермию, которые обычно, как это уже указано выше, с самого начала идут параллельно.

Меланодермия, являющаяся одним из важных симптомов аддисоно-

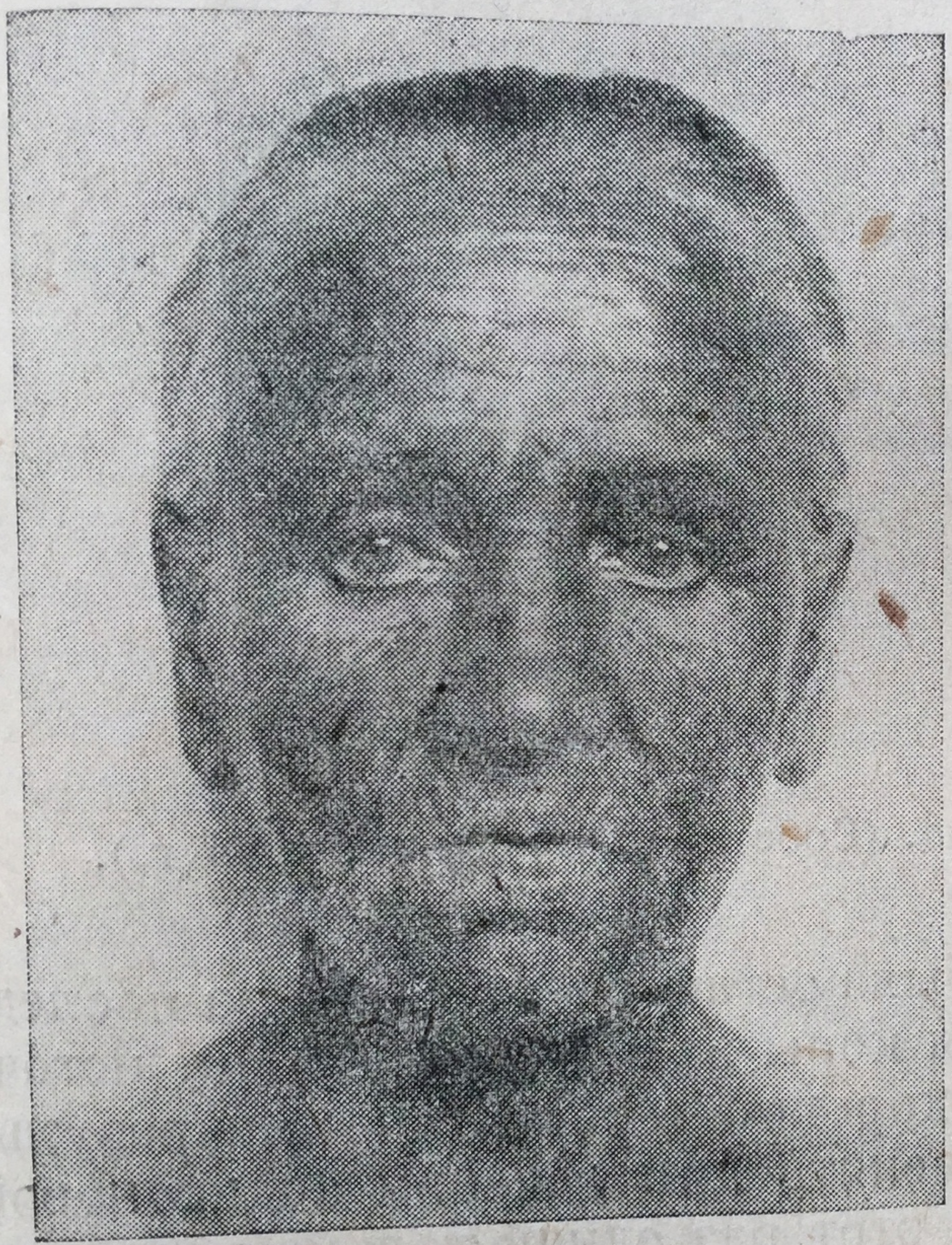


Рис. 220.

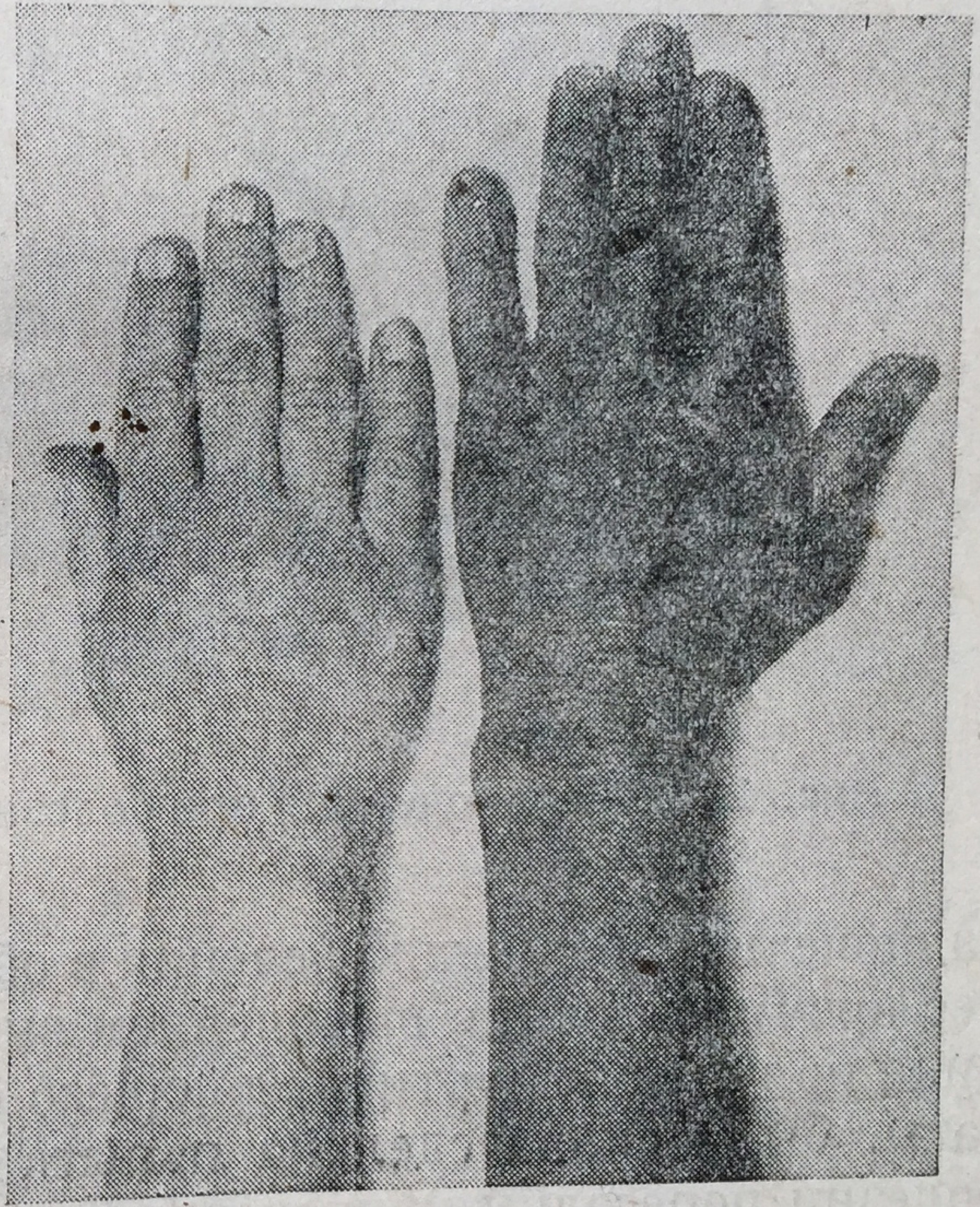


Рис. 221.

Рис. 220—221. Меланодермия при пеллагре. (Собств. наблюдение, 1933 г.).

вой болезни, встречается при целом ряде заболеваний. Так, ее наблюдают при 1) бронзовом диабете, 2) хронической малярии, 3) злокачественных опухолях органов полости живота, 4) злокачественных опухолях женских

тазе, 6) пеллагре, 7) расовых пигмента-

Что касается терапии аддисоновой болезни, то при этом заболевании применялось колоссальное количество средств без всякого эффекта. Перечислять их нет никакой надобности, так как применять их не следует. Упомянем только об адреналине, который дает временный и скоропреходящий эффект. Наилучшим средством является гормон коры надпочечников—кортин. Ежедневные подкожные инъекции по 1,0 кортина быстро оказывают хорошее влияние: меланодермия уменьшается, нарастают силы больного, кровяное давление повышается, желудочно-кишечные явления стихают. Мне приходилось видеть удовлетворительные, хотя и временные, результаты от применения сырых надпочечников (в виде особо приготовленных паштетов).

Не раз делалась попытка лечения аддисоновой болезни пересадкой надпочечников, но неизменно давала отрицательный результат, и пересадка надпочечников с целью лечения в общем была оставлена. Однако за последнее время в связи с выявлением значения коры надпочечников как источника получения кортина, дающего столь хорошие терапевтические результаты, была снова сделана попытка применять при лечении аддисоновой болезни пересадку надпочечников, но на этот раз одной только коры их. Так, Бир и Оппенгеймер (1934) пересаживали кору надпочечников в двух случаях аддисоновой болезни, причем в одном из них наблюдался довольно стойкий эффект на протяжении 6 месяцев.

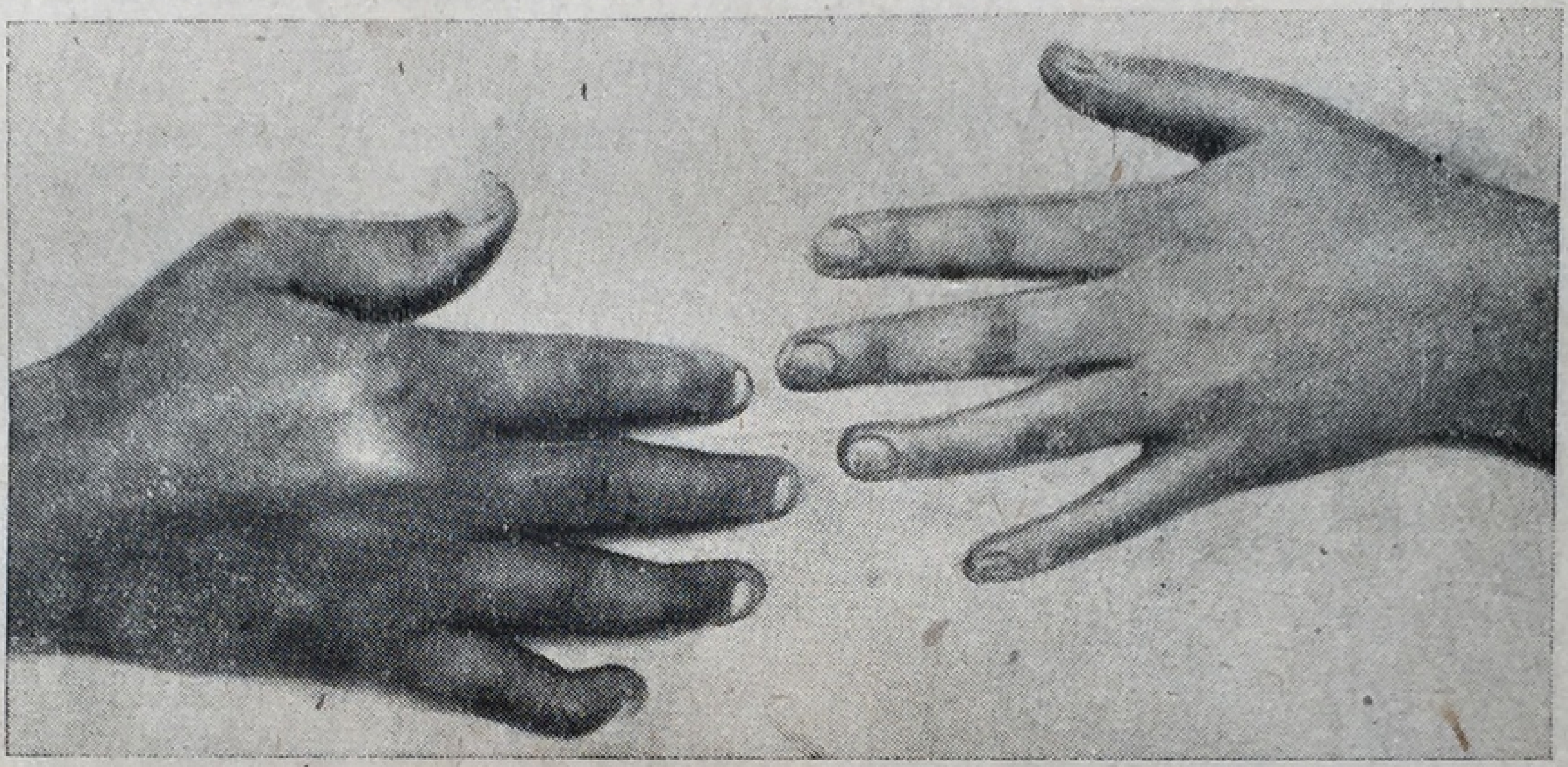


Рис. 222. Меланодермия при болезни Рейно. (Собств. наблюдение, 1934 г.).

Случаи пересадки коры немногочисленны, и результаты их пока противоречивы.

Опыт пересадок коры надпочечников для лечения аддисоновой болезни на основании наблюдений нашей клиники (Е. М. Ауслендер) позволяет все же рекомендовать этот метод, дающий определенный эффект на протяжении до $^1/_2$ года.

Были описаны единичные случаи выздоровления от аддисоновой болезни, когда в основе лежали сифилитические изменения в них. Чаще в основе лежит туберкулезное их разрушение, что и предрешает исход.

УСИЛЕННАЯ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Существуют и другие заболевания надпочечников, анатомическим субстратом которых являются различные гиперпластические процессы, ведущие к усилению их функциональной способности.

Эти гиперпластические и гипертрофические процессы, а также опухоли типа аденом и аденокарцином могут захватывать или кору или мозговой слой надпочечников, или и тот и другой слой. Здесь мы будем говорить только о тех патологических изменениях в этих железах, которые ведут к усилению гормональной продукции.

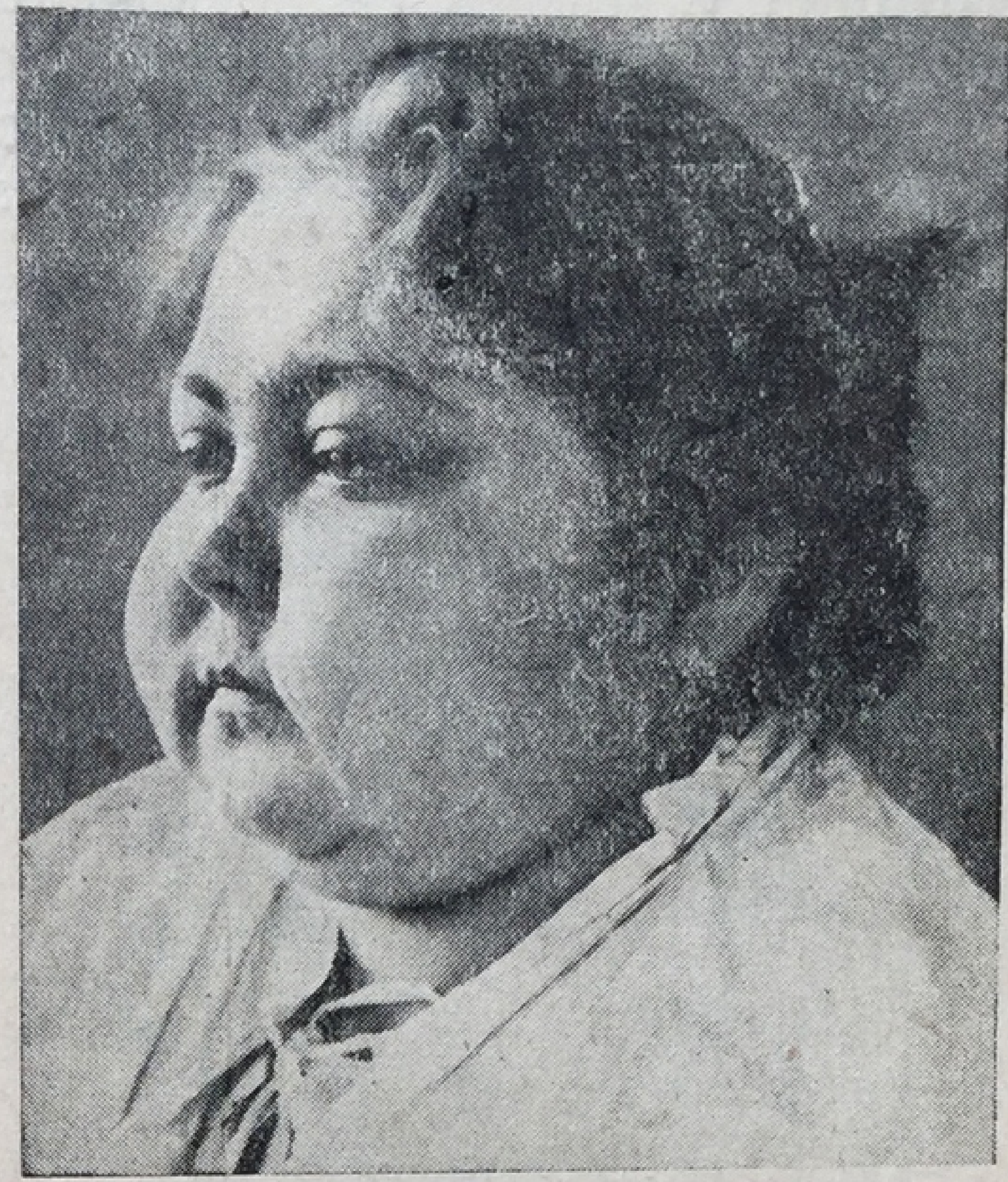


Рис. 223. Случай супрареногенитального синдрома Кук—Аперт—Галлэ («гирсутизм») у 12-летней девочки. Жирный тип (Собств. наблюдение, 1930 г.)

Каждый из указанных типов поражения того или другого отдела надпочечников дает своеобразную клиническую картину. Так, гиперпластические процессы в мозговом слое (обычно дело идет об опухолях типа аденом и аденокарцином) дают, видимо, избыточную продукцию адреналина, и у таких больных с резко напряженным пульсом рано развивается артериосклероз с гипертонией. Этот симптомокомплекс был изучен и описан Неусером и Визелем. Обычно опухоли (чаще злокачественные) мозгового слоя надпочечников (односторонние) развиваются у молодых людей. Болезнь заканчивается обычным для тяжелого артериосклероза кровоизлиянием в мозг, и больные быстро погибают. Заподозрить такую аденому (или аденокарциному) мозгового слоя надпочечника можно лишь в том случае, если у больного начинают быстро развиваться артериосклероз и гипертония, не могущие быть прежде всего объясненными какими-либо иными причинами, если появляются при этом болевые ощущения в том или другом подреберье (впрочем, боли бывают не всегда) и в дальнейшем начинает пальпироваться опухоль над смещенной почкой. Однако это последнее обстоятельство вовсе не обязательно, так как эти опухоли обычно не достигают больших размеров.

Рис. 224. Случай интерренализма (супрареногенитального синдрома) у девочки 9 лет и 9 мес. Мышечный тип. Злокачественная опухоль правого надпочечника. (Собств. наблюдение, 1934 г.)

Иначе обстоит дело, если гиперпластические процессы развиваются в коре или из элементов коры начинает расти злокачественная опухоль. Здесь картина болезни уже иная. Чаще эти опухоли развиваются у женщин, реже у девочек и совсем редко у мужчин. Обычно при этих болезненных процессах развивается так называемый супрареногенитальный синдром Кук — Аперт — Галлэ, характеризуемый наличием у женщины (или девочки) мужских черт (усы, борода, грубый голос, угри на коже, ожирение, нарушение углеводного обмена, гипертония и пр.). Некоторые авторы называют этот синдром «гирсутизмом». Наружные половые органы у них развиваются обычно даже избыточно, а внутренние остаются недоразвитыми, гипоплазированными, вследствие чего менструации у девочек не появляются, а у взрослых—прекращаются. Оволосение обычно принимает выраженный мужской характер.

Такие признаки болезни являются характерными для указанного страдания. Здесь же надо сказать, что эти опухоли не остаются обычно изолированными только в коре, но захватывают и мозговой слой надпочечников. Иногда, если они достигают значительных объемов, их легко пальпировать. В клиническом синдроме могут при этих заболеваниях доминировать или избыточное ожирение с обильным ростом волос на теле там, где они обычно встречаются у мужчин (борода, усы), или выраженные черты мужского пола в смысле архитектоники тела. У жирных больных, кроме того, обращает на себя внимание особый характер лица—лицо матроны («матронизм» по Пенде): жирное, мясистое, круглое лицо. У больных с резко выраженными мужскими чертами обращает на себя внимание даже мужской тип костяка и мускулатуры (мышечный тип). Ожирение здесь отступает на второй план. Имеются, разумеется, и переходные формы. Объяснить разницу этих обликов больных, когда в основе лежит одно и то же анатомическое страдание надпочечников, мы пока не можем. Следует отметить, что во многих случаях оперативное удаление опухолей вызывало обратное развитие всех перечисленных признаков (обоих типов страдания) и наступало почти полное выздоровление.

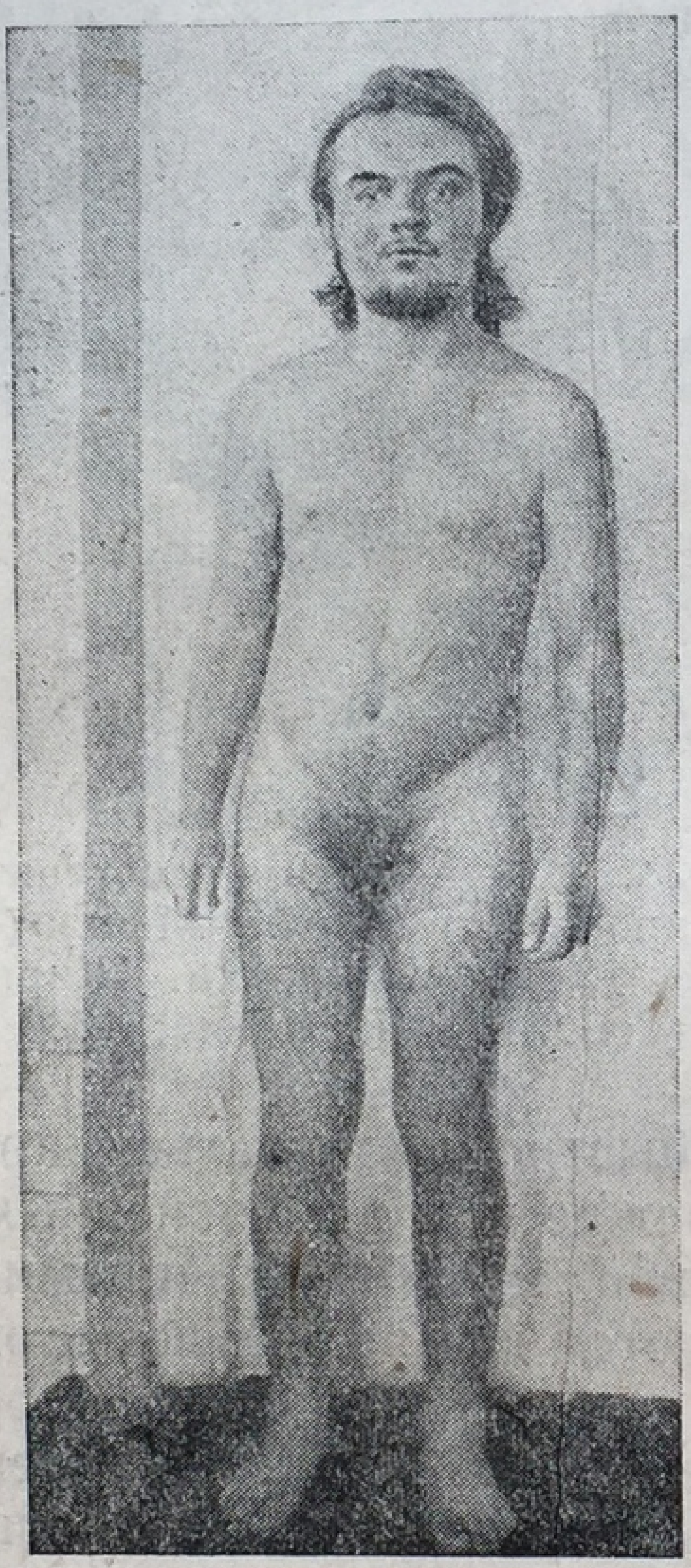


Рис. 225.

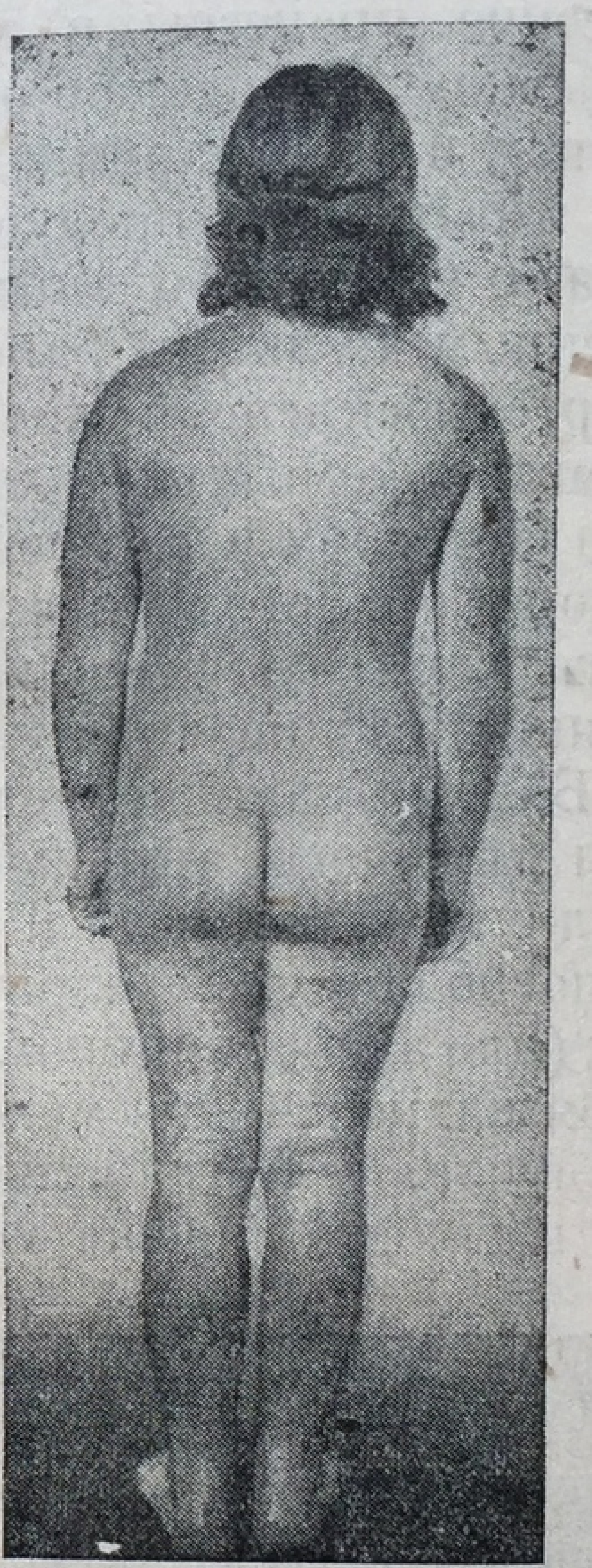


Рис. 226.

Рис. 225—226. Случай интерренализма (супрареногенитальный синдром). Мышечный тип. Больная Р-ва, 9 лет. Резко выраженные вирильные черты. Аденома правого надпочечника (Собств. наблюдение, 1935 г.)

Иногда опухоли, исходящие из коры надпочечников, обнаруживаются не в самих надпочечниках, а свободно лежащими в областях поблизости надпочечников, в широких маточных связках, а то и вкрапленными в яичниках. Величина опухоли вовсе не обусловливает яркости симптомов болезни. Встречаются маленькие опухоли с резко выраженными симптомами и огромные опухоли при нерезко выраженных признаках страдания.

Однако наличие супрареногенитального синдрома еще не позволяет быть уверенным в том, что мы обязательно найдем в брюшной полости опухоль надпочечников. Так, Бауер и другие авторы, наблюдавшие подобные синдромы, на вскрытии находили только небольшую гиперплазию надпочечников, а опухоли (маленькие по объему) обнаружены были в мозговом придатке и чаще исходили из базофильных клеток его. На рентгенограммах черепа их обычно констатировать не удается. Это обстоятельство дало повод Бауеру высказать гипотезу, что мозговой придаток обладает так называемым интерреналотропным гормоном, активирующим надпочечники (главным образом, кору), и, таким образом, опухоли мозгового придатка (как правило базофильные аденомы) могут давать вышеописанный супрареногенитальный синдром, который раньше признавался только как синдром, обусловленный самостоятельным поражением надпочечников (главным образом, аденомы и аденокарциномы коры их). В настоящее время опухоли эти (базофильные аденомы) мозгового придатка, дающие тот же супрареногенитальный синдром, были тщательно изучены Кэшингом (см. главу о заболеваниях мозгового придатка).

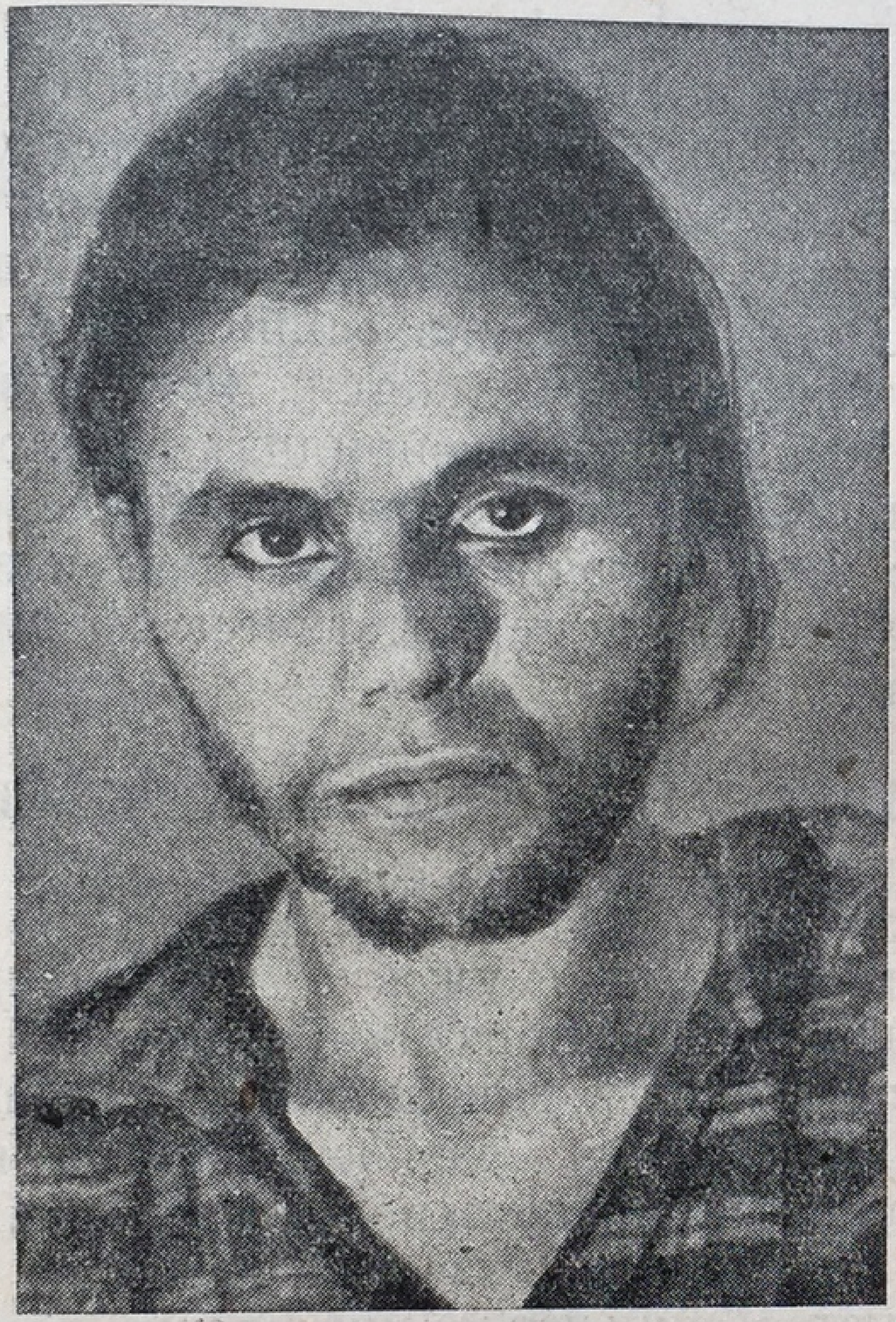


Рис. 227. З-ая, женщина, 32 лет. Случай «вирилизма», где можно было предполагать надпочечное происхождение. (Собств. наблюдение, 1934 г.)

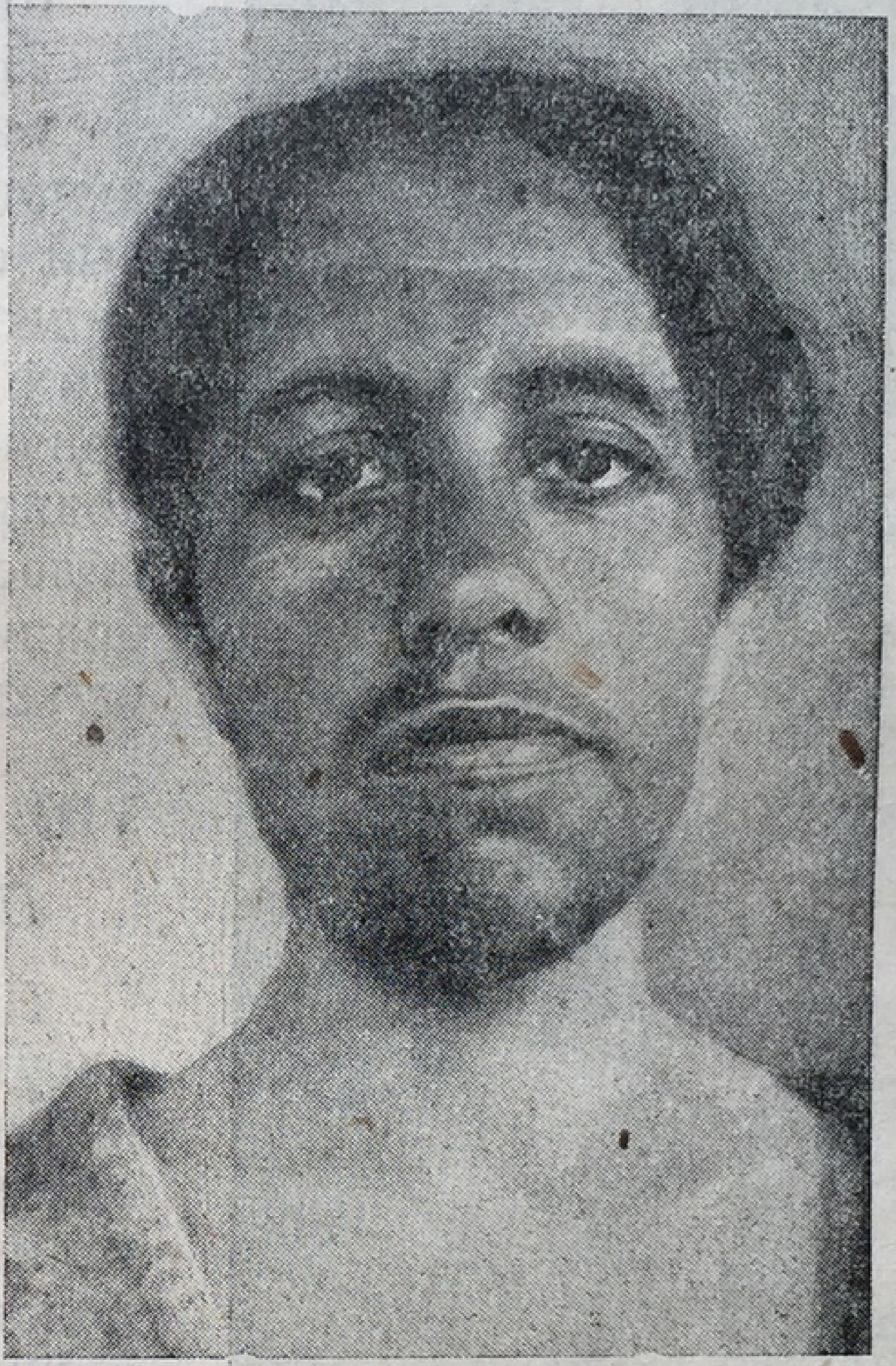


Рис. 228. К-ва, женщина, 39 лет. Случай «вирилизма», где можно было предполагать надпочечное происхождение. (Собств. наблюдение, 1934 г.)

Описанные формы супрареногенитального синдрома (интерренализма) следует отличать от всех других типов вирилизма (или иначе андрогиноидизма). Вирилизм — понятие довольно расплывчатое, определяющее только наличие мужских черт у женщин, но не дающее представления о генезе страдания. Вирилизм наблюдается:

1) как расовая особенность;
2) у климактерических женщин;
3) как семейная аномалия (конституциональный тип) у нескольких членов одной семьи;
4) при некоторых формах кистозного перерождения яичников;

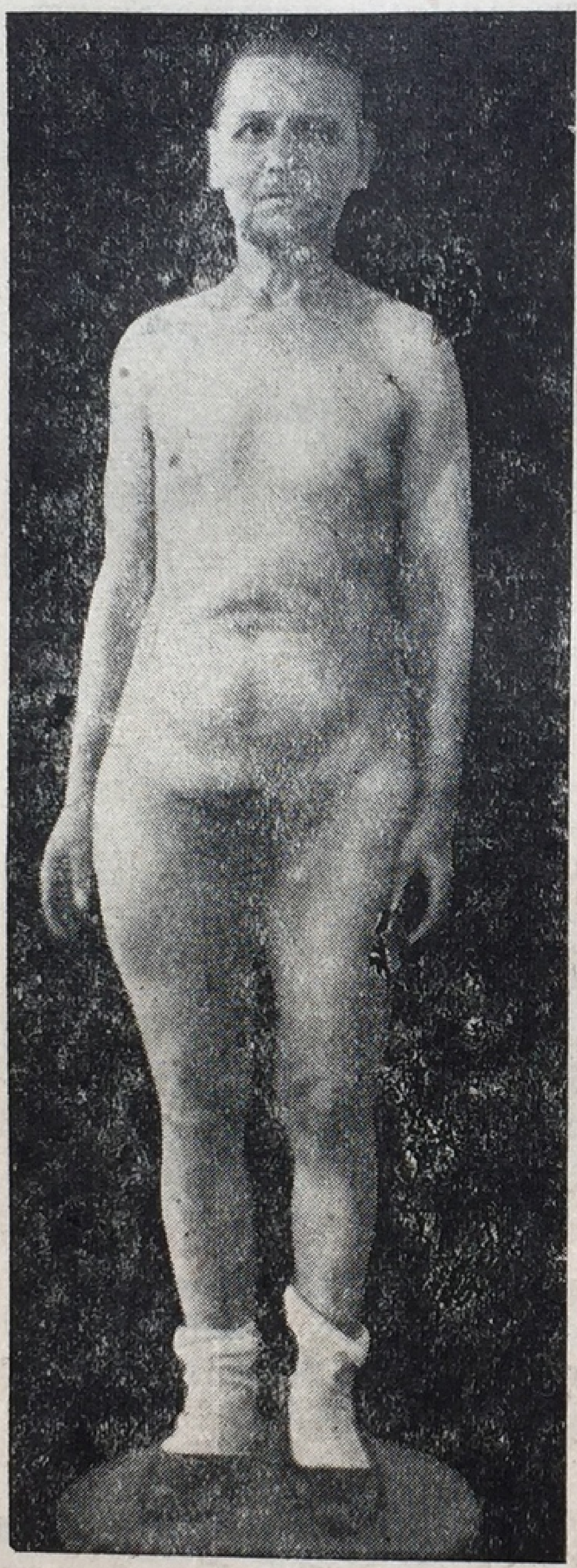


Рис. 229. Случай климактерического вирилизма у женщины 55 лет. (Собств. наблюдение, 1927 г.)

5) при наличии опухолей, исходящих из желтых тел яичников (обычно сочетается с гиперглобулией);
6) при псевдогермафродитизме;
7) при истинном гермафродитизме.

Само собой разумеется, что следует отличать интерренализм (супрареногенитальный синдром) от всех других видов вирилизма. В некоторых же единичных случаях клинически не удается установить причины возникновения вирилизма и приходится прибегать к вскрытию брюшной полости с целью уточнения диагноза и избрания необходимого терапевтического вмешательства.

VIII. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Проф. Н. А. Шерешевский (Москва)

Половые железы (мужские и женские) могут обнаруживать признаки сниженной и повышенной функции. Причины этих функциональных нарушений разнообразны. Анатомическое и функциональное благополучие половых желез, как известно, зависит от влияний, которые имеют на них прежде всего мозговой придаток (своим гонадотропным гормоном — проланом), кора надпочечников, щитовидная железа, шишковидная и другие железы, а также центральная нервная система. Таким образом, анатомическое строение половых желез и их функция могут прежде всего нарушаться в зависимости от состояния других желез внутренней секреции. В главе о заболевании мозгового придатка этому уже было уделено достаточно внимания. Недостаток продукции мозговым придатком пролана, естественно, тормозит рост и вызревание половых желез. С другой стороны, клинические примеры и экспериментальные исследования с несомненностью показывают, что опухоли шишковидной железы типа тератом ведут к усилению роста и функции половых желез со всеми сопутствующими явлениями. Таким образом имеющиеся нарушения функции половых желез прежде всего могут зависеть от первичных изменений в других звеньях эндокринной цепи (мозгового придатка, шишковидной железы и др.) и центральной нервной системы. Вместе с тем анатомические и функциональные изменения в половых железах могут являться результатом бывших в них различных воспалительных процессов (гонорея, туберкулез, сифилис и др.). Наконец, половые железы могут быть местом возникновения доброкачественных и злокачественных опухолей.

Заболевания половых желез неминуемо ведут к нарушению образования в них соответствующих половых гормонов, что всегда отражается на клиническом облике больного, а также документируется нарушением сперматогенеза у мужчин и нарушением овариально-менструального цикла у женщин. Изучение данных болезненных процессов удобно начинать именно с этих клинических картин. Само собой разумеется, что каждой нарушенной функции свойственны и анатомические изменения в данной железе, которые и будут рассмотрены нами попутно.

Как и при всех заболеваниях эндокринной системы, нарушения функционального характера могут быть выражены неодинаково во всех случаях. Так, встречаются очень разнообразные клинические картины заболеваний половых желез, где симптоматология страдания выражена с большей или меньшей полнотой.

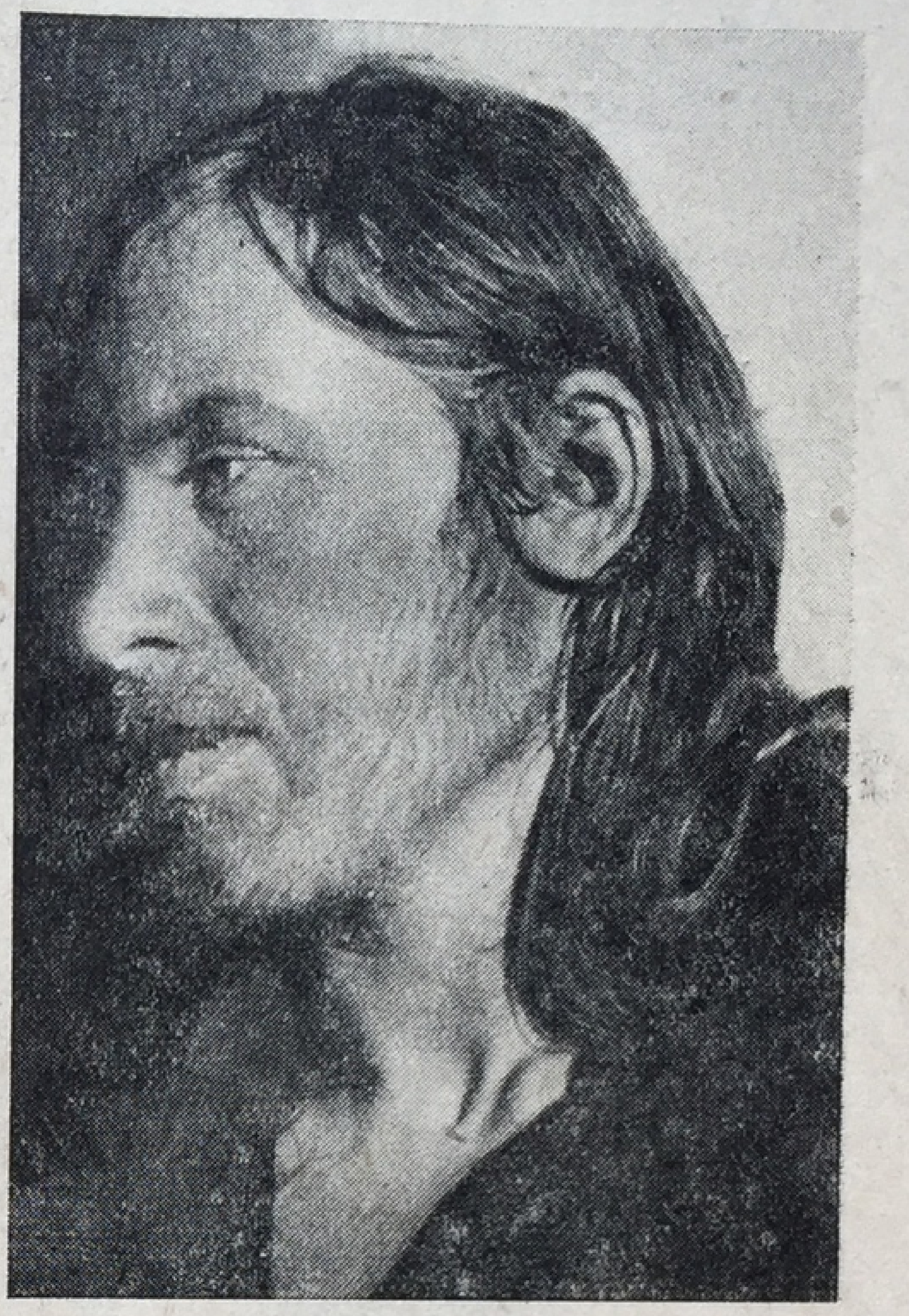


Рис. 230. Случай ложного гермафродитизма у больной В-ой, 29 лет. (Собств. наблюдение, 1933 г.).

В анализе клинической картины всегда надо стремиться решить кардинальный вопрос: зависит ли данное страдание от первичного заболевания половых желез (воспалительные заболевания, опухоли и пр.) или половые железы изменяются вторично, первопричина же болезни лежит в других железах внутренней секреции или в нервной системе. Это существенно важно для решения вопроса о генезе страдания и, следовательно, для терапии.

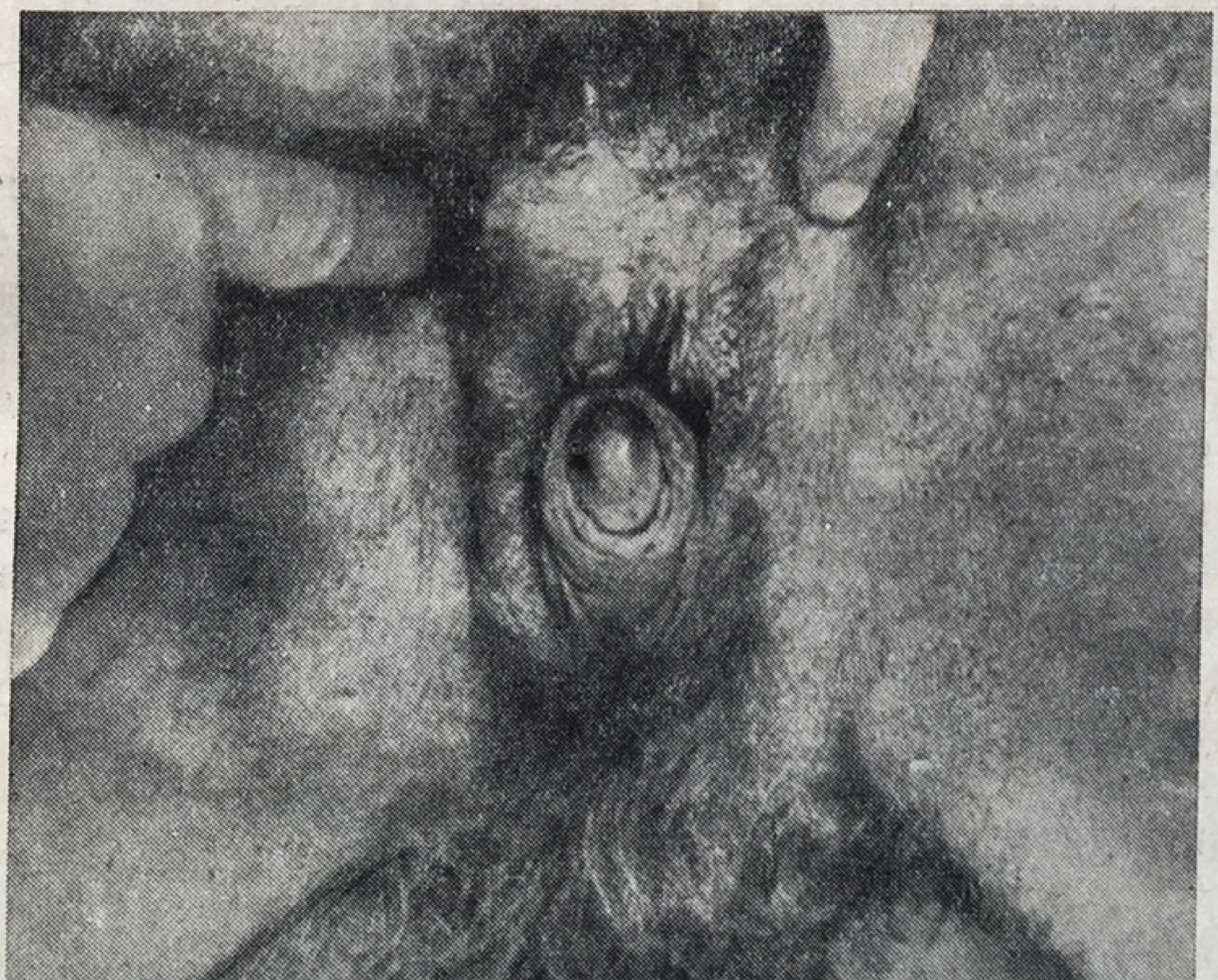


Рис. 231. Penis'оподобный клитор у той же больной, что на рис. 230.

В целях планомерного изучения заболеваний половых желез их удобнее, как мы уже сказали выше, разделить на две больших группы: группу заболеваний, в основе которой лежит сниженная функциональная деятельность (гипогенитализм), и группу заболеваний, в основе которой лежит повышенная функциональная деятельность половых желез (гипергенитализм), отчего бы ни возникали эти нарушения.

Первая группа—гипогенитальная — имеет свою выраженную форму, именуемую «евнухоидизмом», вторую же группу—гипергенитальную—наблюдают обычно у детей и именуют «ранним половым созреванием».

ЕВНУХОИДИЗМ

Евнухоидизм как понятие, характеризующее пониженную инкреторную (и экскреторную) деятельность половых желез, было введено Тандлером и Гроссом. Этим именем они называли людей, имеющих облик «евнухов» (кастратов), половые железы у которых, однако, удалены не были.

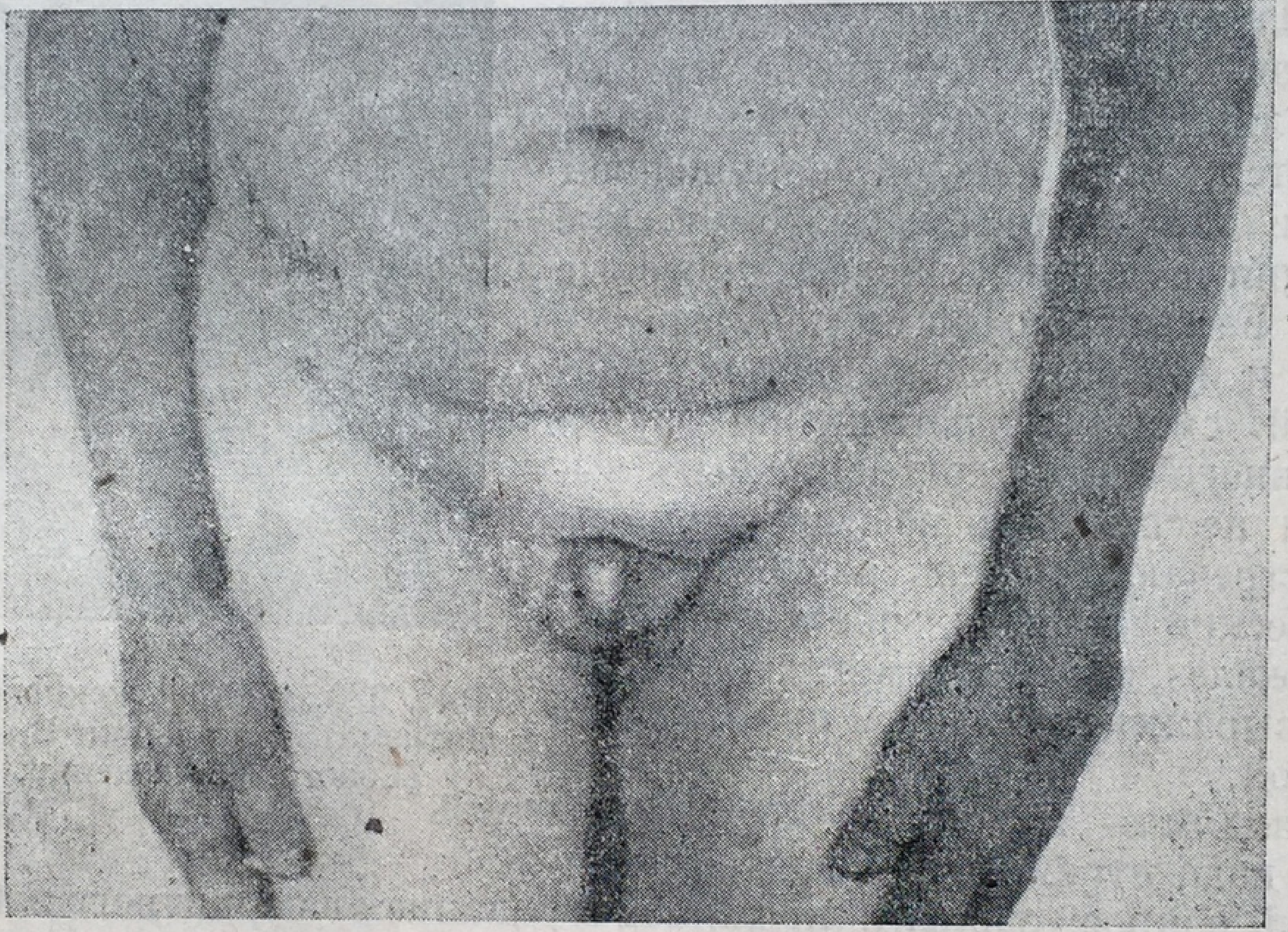


Рис. 232. Скопление жира на животе и над лобком у взрослого евнухоида. Резко атрофичные половые органы. (Собств. наблюдение, 1923 г.)

Тандлер и Гросс различают два типа евнухоидизма:

1) евнухоидный высокий рост, или евнухоидная диспропорция скелета, и
2) евнухоидное ожирение.

Суть евнухоидной диспропорции заключается в том, что конечности (верхние и нижние) начинают усиленно расти в длину, эпифизарные линии остаются долго незаращенными, таз принимает характер женского таза, наблюдается genu valgum и т. д. Усиленный рост скелета у евнухоидов все же не превышает обычно верхних норм роста.

Что касается евнухоидного ожирения, то здесь также имеются признаки упомянутой выше диспропорции скелета, но они не так резко выражены.

Отложение жира очень типично: жир откладывается на месте грудных желез, в области нижней части живота, гребешков подвздошных костей, над лобком. Кожа лица принимает характер старческий, морщинистый, несколько желтоватый (geroderma). Оволосение, характеризующее вторичные половые признаки, обычно отсутствует или очень слабо выражено. Оволосение на лобке, если остается, приобретает женский тип. Половые органы (наружные и внутренние) резко недоразвиты.

Этиологические причины евнухоидизма разнообразны. Нередко половые железы как бы врожденно не развиваются, и тогда прежде всего мы должны предположить возможность недостаточности (первичной) проланобразующих базофильных элементов передней доли гипофиза. Иногда же остановка в росте и развитии всего полового аппарата на-

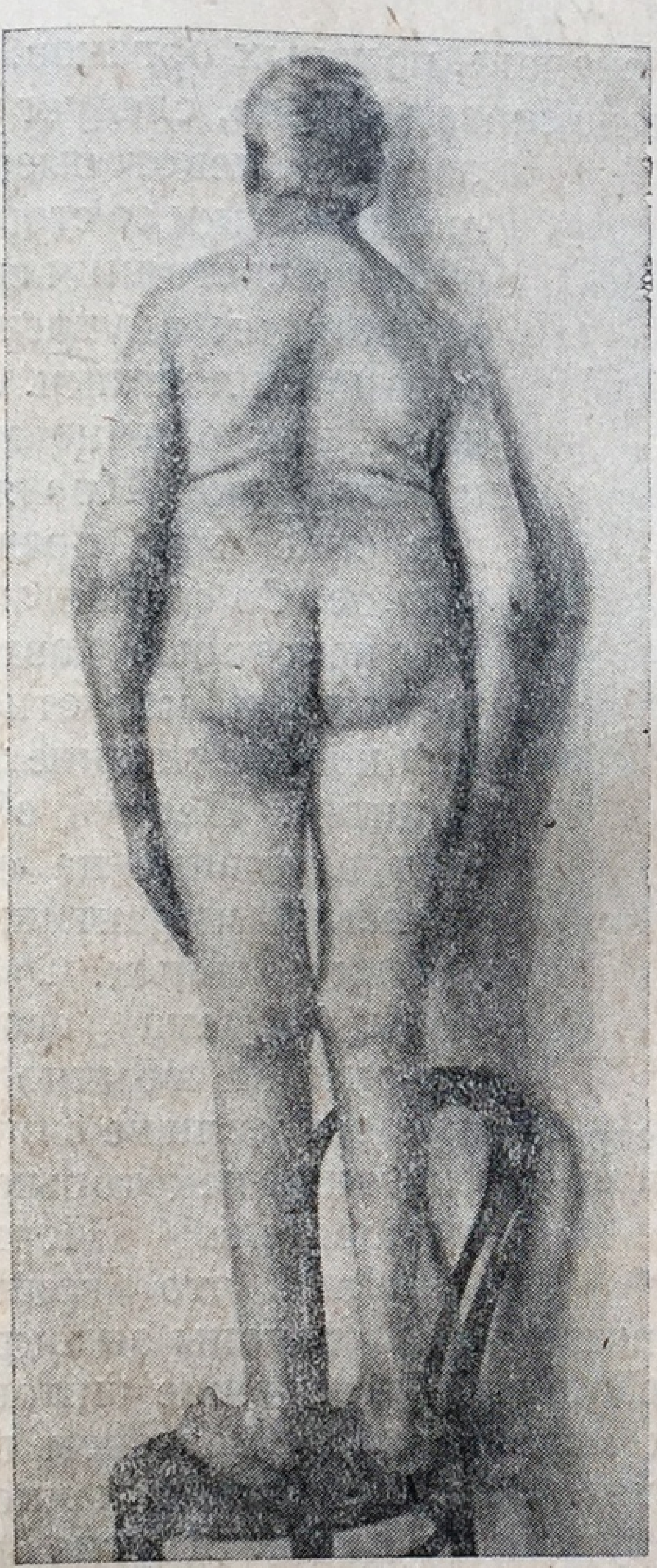


Рис. 233. Евнухоид, 54 лет. Типичная диспропорция: резкое удлинение конечностей. (Собств. наблюдение 1926 г.)

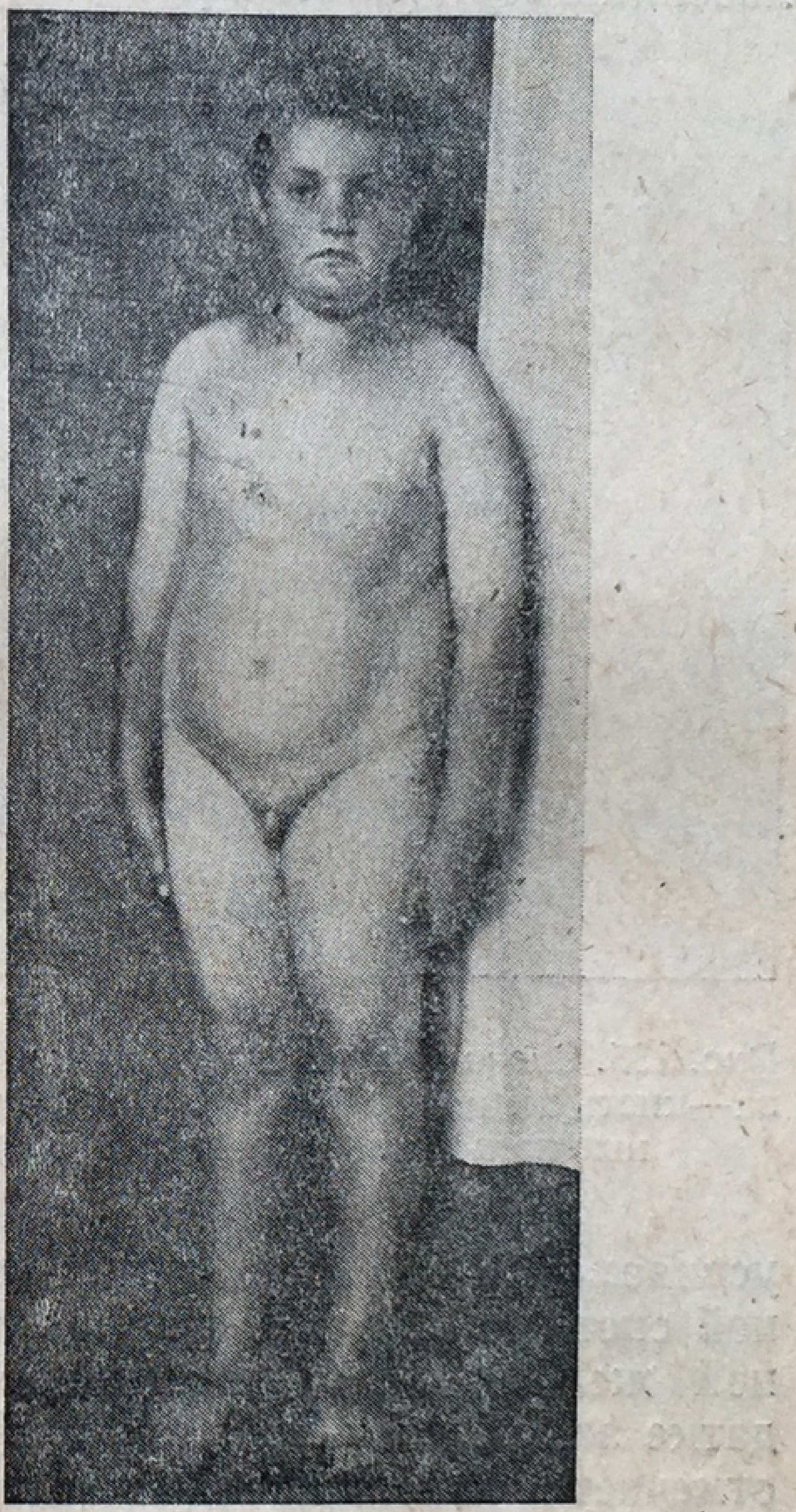


Рис. 234. Мальчик, 9 лет. Типичное евнухоидное ожирение, недоразвитие полового аппарата. (Собств. наблюдение, 1925 г.)

чинается в детском и юношеском возрасте вследствие перенесенных инфекционных процессов, вызвавших в этих органах воспалительные изменения, повлекшие к последующей атрофии. Наконец, травмы половых желез также могут повести к обратному их развитию, что, разумеется, поведет к выпадению внутрисекреторной (и экскреторной) функции.

Важно отметить, что евнухоидизм может возникать и в позднем возрасте, когда половой аппарат взрослого человека с хорошо развитыми половыми органами и вторичными половыми признаками подвергается обратному развитию, вследствие чего все то, что характеризовало «пол» данного индвидуума, начинает исчезать и такой больной приобретает облик кастрата. Такие формы «позднего» евнухоидизма были впервые описаны Ларреем. Существует целый ряд описаний такого «позднего» евнухоидизма, который обычно сочетается с признаками выпадения функций и других эндокринных желез в так называемом «плюригландулярном синдроме» (см. ниже).

Клинически мы при раннем и позднем евнухоидизме, как и при всяком эндокринном заболевании, должны различать «formes frustes», которые встречаются довольно часто.

Чрезвычайно редко встречается евнухоидизм у девушек и молодых женщин и еще реже у детей, у которых он может носить только временный характер, проходящий с возрастом.

Помимо изменений со стороны костного скелета, половых органов, оволосения и состояния жирового слоя, о чем было сказано выше, следует указать и на некоторые другие признаки со стороны общего состояния евнухоидов, их внутренних органов и психики. Сердце у них обычно мало и аорта узка. Кровяное давление как правило низкое. Со стороны крови некоторые авторы указывали на относительное увеличение лимфоцитов. Перитц обращал внимание на «психический инфантилизм» у этих больных. Со стороны обмена особых уклонений обычно не находят, если не считать указаний некоторых исследователей (Перитц, Фальта), что граница усвояемости углеводов у них несколько повышена. Со стороны эндокринной системы отмечают thymus persistens, небольшое увеличение щитовидной железы с легкими гипертиреоидными явлениями. В мозговом придатке заметных изменений обычно не находят. Рентгенологически иногда отмечается небольшое расширение полости турецкого седла. Другие авторы это обстоятельство отрицают. У скопцов Тандлер и Гросс находили рентгенологически полость турецкого седла определенно расширенной.

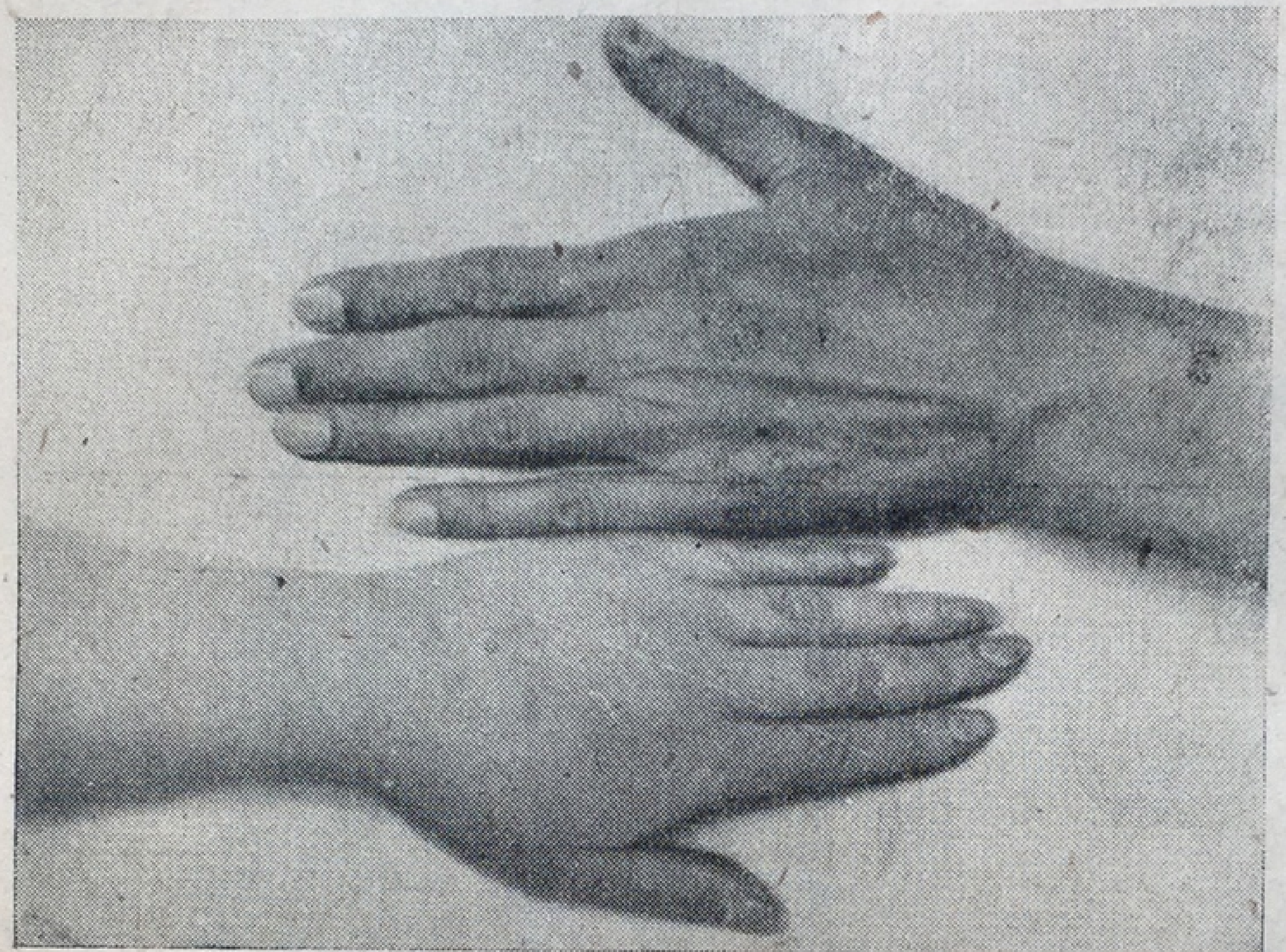


Рис. 235. Слева—кисть здоровой женщины 37 лет, справа—кисть женщины-евнухоида того же возраста (длинные пальцы). (Собств. наблюдение, 1935 г.)

Патологоанатомические изменения при евнухоидизме касаются прежде всего полового аппарата. В яичке наблюдаются следующие изменения: tunica albuginea яичка очень толста, в самых семенных канальцах обычно находят гиалиново перерожденную membrana propria; клетки семенных канальцев обычно очень малочисленны; явлений сперматогенеза не удается видеть, протоплазма и ядра сильно закрашены, все они мало отличаются друг от друга. В других канальцах даже и этих однообразных клеток нет, а находят только тяжи гиалиново перерожденной и резко утолщенной membrana propria. Межуточная соединительная ткань между канальцами избыточно разрастается. Клетки Лейдига встречаются иногда даже в большем числе, чем у здорового человека, что в значительной степени подрывает предположение об их внутрисекреторной роли. Придаток яичка обычно изменений не представляет. Предстательная железа бедна железистыми элементами, богата соединительной тканью, мала, атрофична.

Что касается диагноза, то обычно он нетруден. Он представляет лишь некоторые затруднения у евнухоидов-детей в смысле возможности смешения с явлениями гипофизарно-нервной дистрофии типа Фрелиха, при которой обычно наблюдается прежде всего задержка роста, затем возможны изменения со стороны турецкого седла, ограничение поля зрения, зависящее от давления растущей опухоли мозгового придатка на перекрест зрительных нервов, что не имеет места при евнухоидизме.

При установлении диагноза у взрослых надо помнить, помимо всех перечисленных симптомов, те кардинальные признаки, о которых уже говорилось выше.

Относительно течения болезни много говорить не приходится. Евнухоиды практически здоровы и трудоспособны. Прогноз quo ad vitam, разумеется, благоприятен, quo ad valitudinem неблагоприятен, так как аплазированные, атрофичные половые железы восстановить целость своей структуры уже не в состоянии.

Терапия евнухоидизма обычно никаких результатов не дает. Оно и понятно: если евнухоидизм возник как врожденное заболевание в результате недостаточной или отсутствующей продукции гонадотропного гормона гипофиза (пролана), то как правило не удается применением пролана активировать к росту и развитию эту резко недоразвитую ткань яичка и яичника. Если же евнухоидизм возник как результат перенесенного инфекционного поражения половой железы, повешего к резкой атрофии этого органа, то ничем не удается восстановить целостность его структуры и, следовательно, нормальной функции.

Все это относится, конечно, к выраженным формам евнухоидизма. В случаях же нерезко выраженного гипогенитализма (когда имеются лишь проявления сниженной функции половых желез без евнухоидных изменений пропорций) возможна активация функциональной деятельности при условии бывших неглубоких воспалительных заболеваний в половых железах (грязелечение, диатермия и др., по преимуществу у женщин).

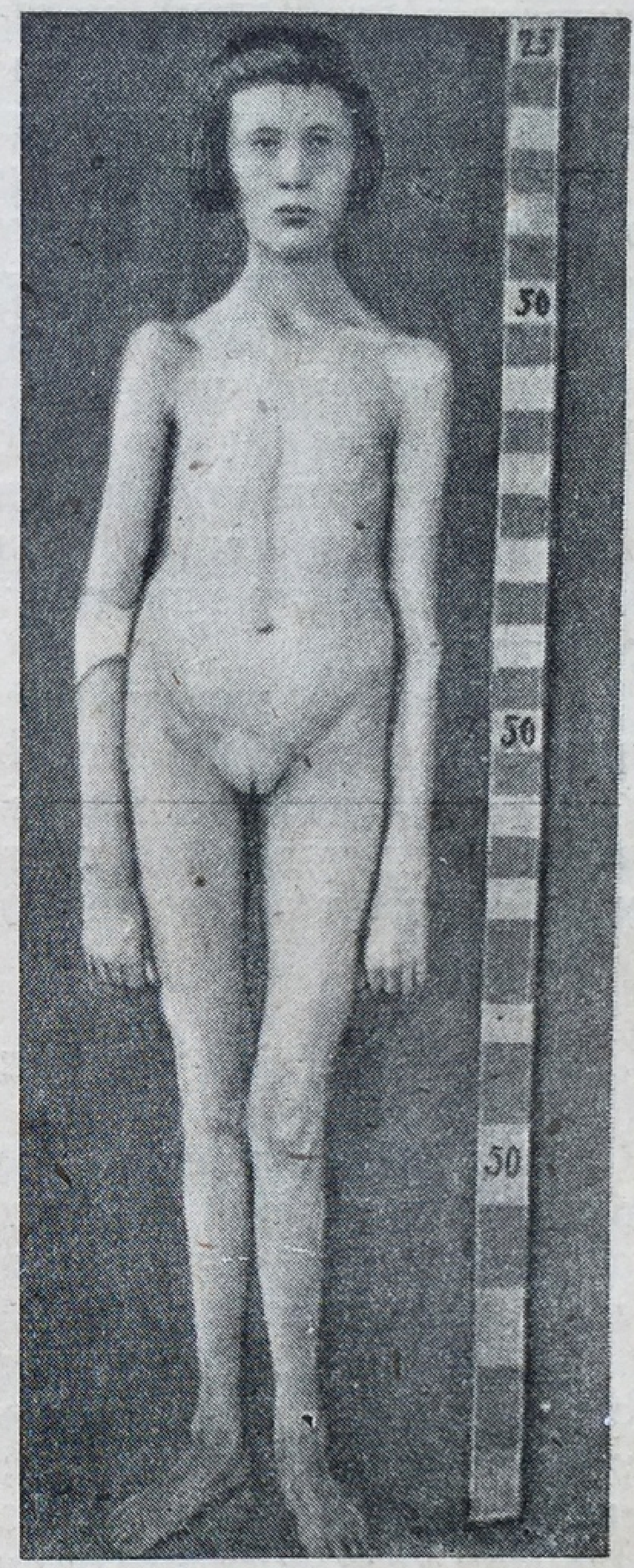


Рис. 236. Девочка-евнухоид, 12 лет. Типичные проявления диспропорции роста. (Собств. наблюдение.)

Необходимо вводить большие дозы половых гормональных препаратов. Такие дозы давали прекрасные результаты во многих случаях гипогенитализма у женщин со сниженной менструальной функцией. Некоторые овариальные препараты (например, препарат «прогинон»—масляный раствор фолликулина, 10 и 50 тысяч мышиных единиц в 1 см³) обнаруживают большую активность, восстанавливая менструальную функцию даже после нескольких лет климактерического периода. Результат временный. Никаких надежд в смысле реставрации атрофированных яичек, яичников и матки нельзя возлагать и на лизаты, о которых речь будет впереди.

Все случаи неполноценного развития полового аппарата как у мужчин, так и у женщин требуют применения (как это понятно из всего вышеизложенного) не только в качестве заместительной терапии препаратов половых гормонов, но и гонадостимулирующих веществ передней доли мозгового придатка.

Среди препаратов мужских половых желез, помимо мужского полового гормона (названия его разнообразны), за последнее время сообщается о благоприятном влиянии синтетического мужского полового гормона андростерона (Тшоп), который в биологическом эксперименте дает те же тесты, которые характерны для мужского полового гормона, получаемого из половых желез животного.

Следует обратить внимание на дозировку препаратов женских половых желез, имеющих огромное применение. Среди этих препаратов прогинон применяют теперь в громадных дозах. Препарат этот употребляется в масляных растворах для внутримышечных инъекций. Впрыскивают в первую половину цикла, т. е. в первые 15 дней от начала menses, очень большие дозы (около 100 000—200 000 единиц за этот период).

Среди наших препаратов женских половых гормонов заслуживает внимания нововарикрин (фолликулин) по 200—500 мышиных единиц в 1 см^3, который мы также вводим теперь в больших количествах с несомненным эффектом.

Не сбылись надежды на пересадку половых желез: никакого «приживления» пересаженных половых желез не происходит. Благоприятный же результат пересадок, также временный, как и от применения фолликулиновых препаратов, объясняется только рассасыванием имплантата. Когда же имплантат рассосется, прекращается и его действие.

РАННЕЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ

Под именем раннего полового созревания понимают преждевременное выявление у детей вторичных половых признаков, причем эти признаки обычно быстро развиваются и достигают степени развития их, как у взрослых субъектов.

У девочек это сказывается прежде всего рано появляющимися менструациями, ростом яичников и матки, значительно превышающим возраст, ростом грудных желез, наличием оволосения на лобке, в подмышечных ямках, промежности и на разгибательных поверхностях конечностей, а также не по возрасту развитым торсом («маленькие женщины»); у мальчиков—увеличением половых желез, члена, резким выявлением вторичных половых признаков в виде усов, бороды, оволосения на лобке, грубым голосом и пр. Преждевременное развитие половых органов обычно сочетается с преждевременным развитием тела, костей, мускулатуры. Такие дети выглядят значительно старше своих лет, они несколько гигантичны, но в дальнейшем наступает преждевременное закрытие эпифизарных зон— и они останавливаются в своем росте. Голос у них делается грубым. Психическое развитие редко идет параллельно физическому и половому развитию—обычно оно значительно отстает.

Причины раннего полового развития разнообразны. Они могут быть разделены на следующие группы: 1-я группа—раннее половое созревание при поражениях шишковидной железы (главным образом, у мальчиков); 2-я группа—раннее половое созревание при поражениях половых желез; 3-я группа—раннее половое созревание при поражениях коры надпочечников; 4-я группа—раннее половое созревание при водянке желудочков мозга, после перенесенного энцефалита, при некоторых случаях идиотии и пр.

Эта классификация, впрочем, не обнимает всех наблюдаемых в клинике форм раннего полового созревания. Нередко мы вынуждены ограничиваться лишь констатированием наличия этого нарушения развития, не будучи в состоянии удовлетворительно объяснить генеза страдания. В таких случаях, естественно, трудно говорить и о терапии данного больного.

Если даже допустить, что все случаи раннего полового созревания укладываются в приведенную классификацию, то необходимо уточнить симптоматологию отдельных форм, что позволит в анализе конкретного случая поставить патогенетический диагноз.

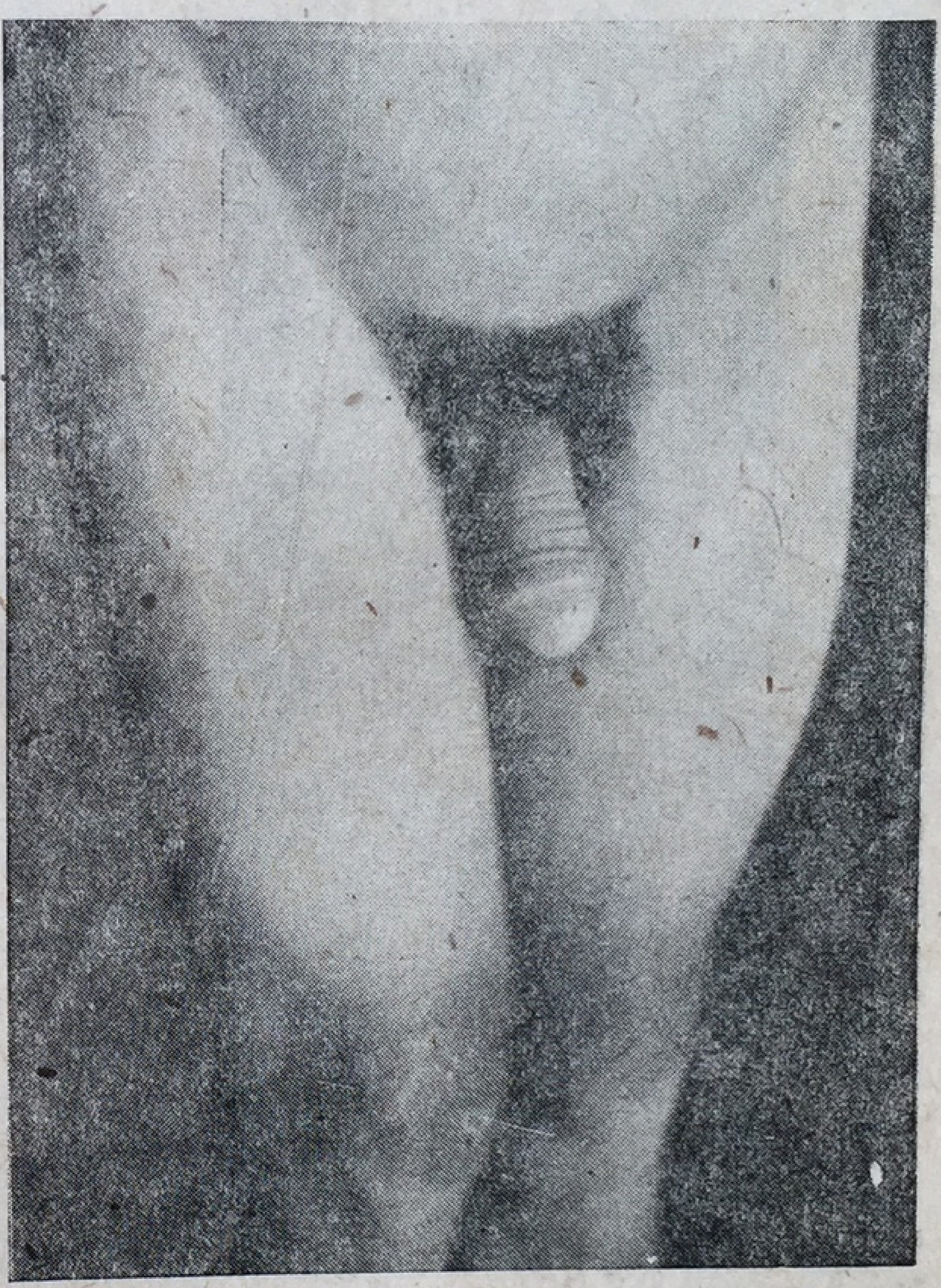


Рис. 237. Половые органы у шестилетнего мальчика с ранним половым развитием. (Наблюдение Днепропетровского института.)

Для случаев раннего полового созревания первой группы, обусловленной наличием *опухолей шишковидной* железы (чаще всего— это тератомы и саркомы, в которых самой ткани шишковидной железы почти не остается), характерно, во-первых, то обстоятельство, что в огромном большинстве случаев они встречаются у мальчиков, и, во-вторых, при этих формах удается подметить признаки опухоли мозга: симптомы сдавления мозга, явления сдавления близлежащих к опухоли частей мозга.

Что касается признаков сдавления мозга вообще, то здесь— симптомы общие для любой опухоли мозга (головные боли, застойные соски, эпилептиформные припадки, сонливость и пр.), и потому не характерны специально для опухолей шишковидной железы. Гораздо важнее в диагностическом отношении давление опухоли этой железы на соседние отделы—именно на четыреххолмие (паралич глазных мышц, паралич взора, спазм конвергенции, нарушение реакции зрачков и пр.). Обычно эти опухоли сдавливают сильвиев водопровод и ведут к hydrocephalus internus. Сдавление мозжечка ведет к так называемым мозжечковым симптомам и другим неврологическим признакам. Что касается непосредственно внутрисекреторных расстройств со стороны шишковидной железы, то они выражаются в виде этого раннего физического и полового развития, которое Пелличи назвал macro-genito-somia praecox. Предположение, что не опухоль шишковидной железы с последующим давлением на окружающие части ведет к pubertas praecox, а именно исчезновение внутрисекреторной функции этой железы, базируется на экспериментах Фоа, который, удаляя у молодых петушков шишковидную железу, наблюдал у них резкое ускорение полового и физического развития. Опыты Фоа долго оспаривались, многие авторы при повторении их не могли подтвердить результатов экспериментов этого автора, но другими они были подтверждены (Изава, Клемент и др.).

Что касается второй группы форм раннего полового созревания, где первично пораженными являются половые железы, то чаще здесь имеют место злокачественные опухоли. Этих случаев описано небольшое количество. Заболевают мальчики и девочки. У последних злокачественные опухоли возникают иногда из клеток membranae granulosae (так называемая «Granulosazellgeschwulst»). Обычно эти опухоли односторонни, и при удалении их явления раннего полового созревания подвергаются обратному развитию (менструации, вторичные половые признаки и пр.). Для этих опухолей характерно то обстоятельство, что они не сопровождаются у девочек кахексией (случаи с овариальным раком обычно протекают с кахексией). За последнее время этим формам раннего полового созревания у девочек уделяется большое внимание.

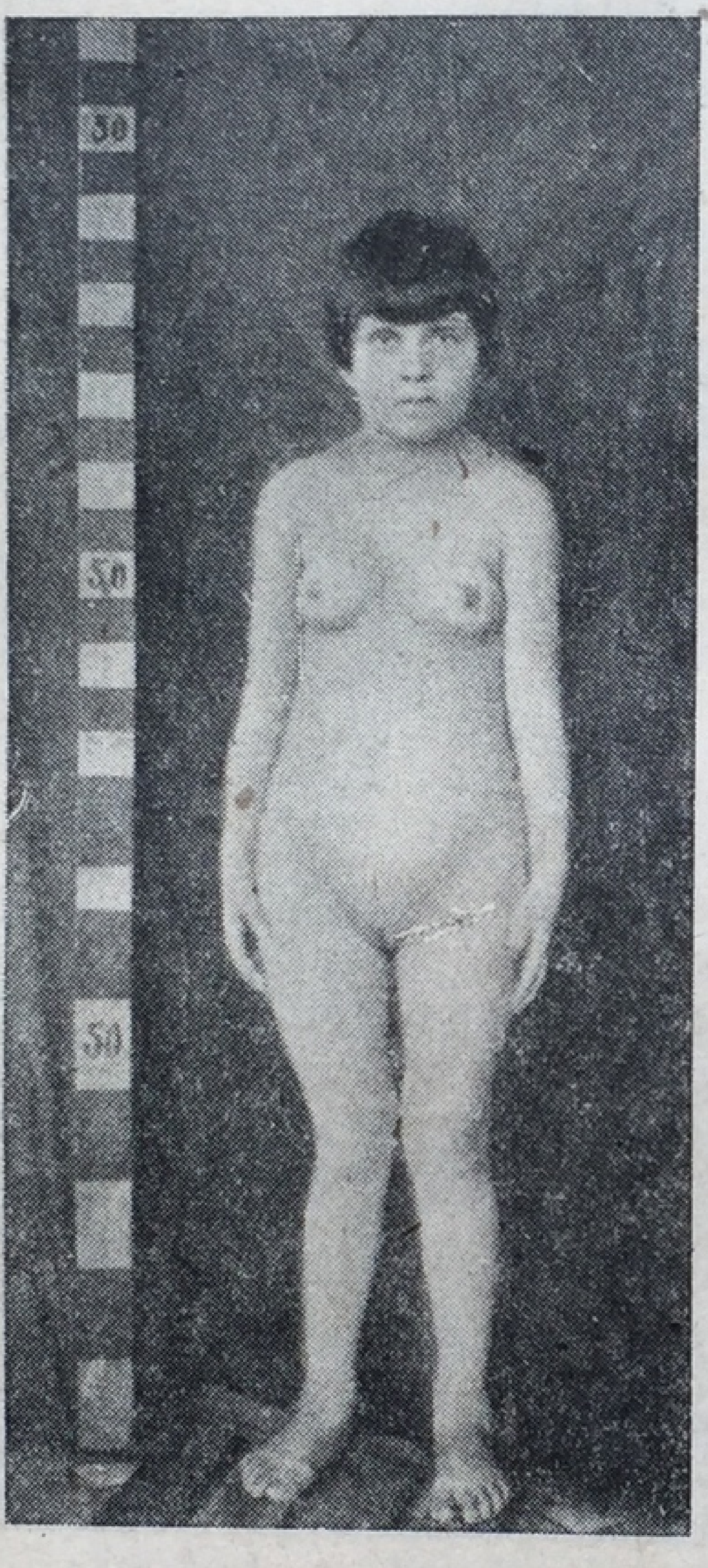


Рис. 238. Девочка 5 лет и 2 мес., М-ва Л. В. Раннее половое созревание. (Наблюдение из клиники Эндокринологического института 1933 г., Москва.)

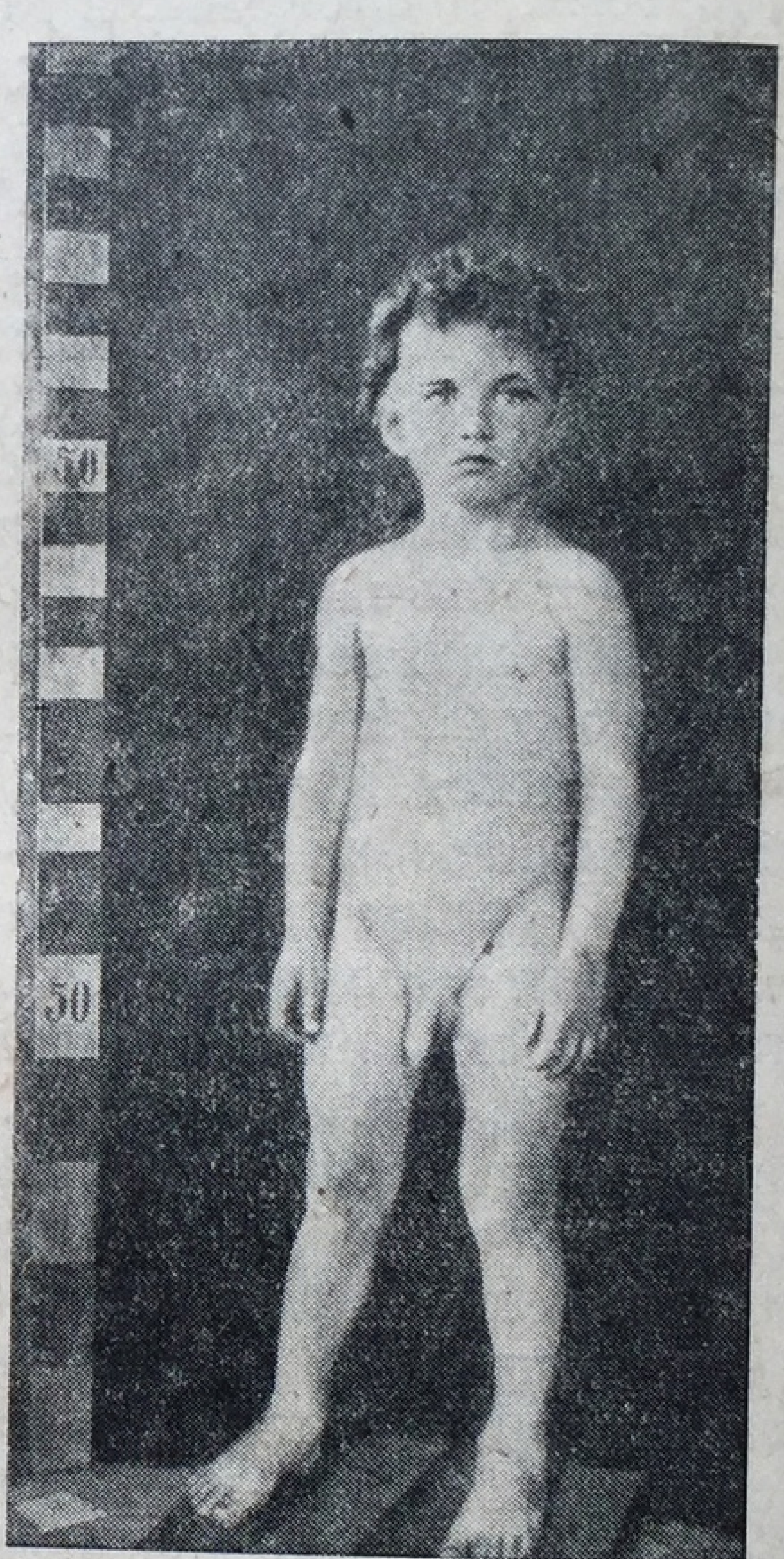


Рис. 239. Случай раннего полового созревания у мальчика 3 лет и 5 мес. (Вадим Ч-ов). (Наблюдение Эндокринологического института, 1932 г.).

Особенно резки бывают проявления раннего полового развития у мальчиков в случаях наличия злокачественной опухоли, исходящей из яичек. Среди аналогичных случаев особенно яркий пример такого синдрома был описан Сакки. При этих формах раннего полового созревания психическое развитие определенно отстает от физического и полового. Сущность процесса в том, что злокачественная опухоль половой железы, которая продуцирует, видимо, огромное количество полового гормона, наводняет организм ребенка и резко активирует развитие всех вторичных половых признаков. Понятно, что единственный метод лечения—удаление железы, пораженной злокачественной опухолью.

Что касается третьей группы форм раннего полового созревания, именно поражения надпочечников, то чаще здесь встречаются аденомы и аденокарциномы. У девочек клиническая картина обычно характеризуется либо резким вирилизмом, либо супрареногенитальным синдромом Кук—Аперт—Галлэ. Анализ этого синдрома не позволяет признать его за раннее половое созревание. Наоборот, в этих случаях внутренние половые органы скорее атрофичны (см. главу о заболеваниях надпочечников). У мальчиков при злокачественных опухолях надпочечников не раз описывался симптомокомплекс раннего полового созревания. В таких случаях мы видим детей-крепышей («геркулесики»), с отлично развитой мускулатурой, мужским голосом, рано наступающим окостенением эпифизарных зон, резким развитием половых органов и вторичных половых признаков. Психическое развитие, обычно так же как и при других формах раннего полового созревания, отстает от физического и полового.

Наибольшее число случаев раннего полового созревания должно быть отнесено к 4-й группе, именно к тем формам, которые возникают на почве перенесенного энцефалита (летаргического и другого происхождения), при водянке желудочков мозга и пр. В начальных стадиях раннее половое созревание не имеет в своей клинической картине ничего строго характерного, что бы позволило сразу решить, к какой группе относится данный конкретный случай. В длительно протекающих случаях с ярко выраженной картиной болезни иногда удается поставить точную патогенетическую диагностику (опухоль шишковидной железы со всеми характерными очаговыми явлениями со стороны мозга). Также облегчается диагноз, когда нам удается прощупать опухоль, связанную с почкой (надпочечная группа) или растущую опухоль яичка или яичника. В огромном большинстве случаев это удается очень редко и приходится ставить диагноз предположительно, пока не выявится какой-либо из ведущих симптомов, характерных для опухоли шишковидной железы, надпочечника, половых желез или поражения центральной нервной системы.

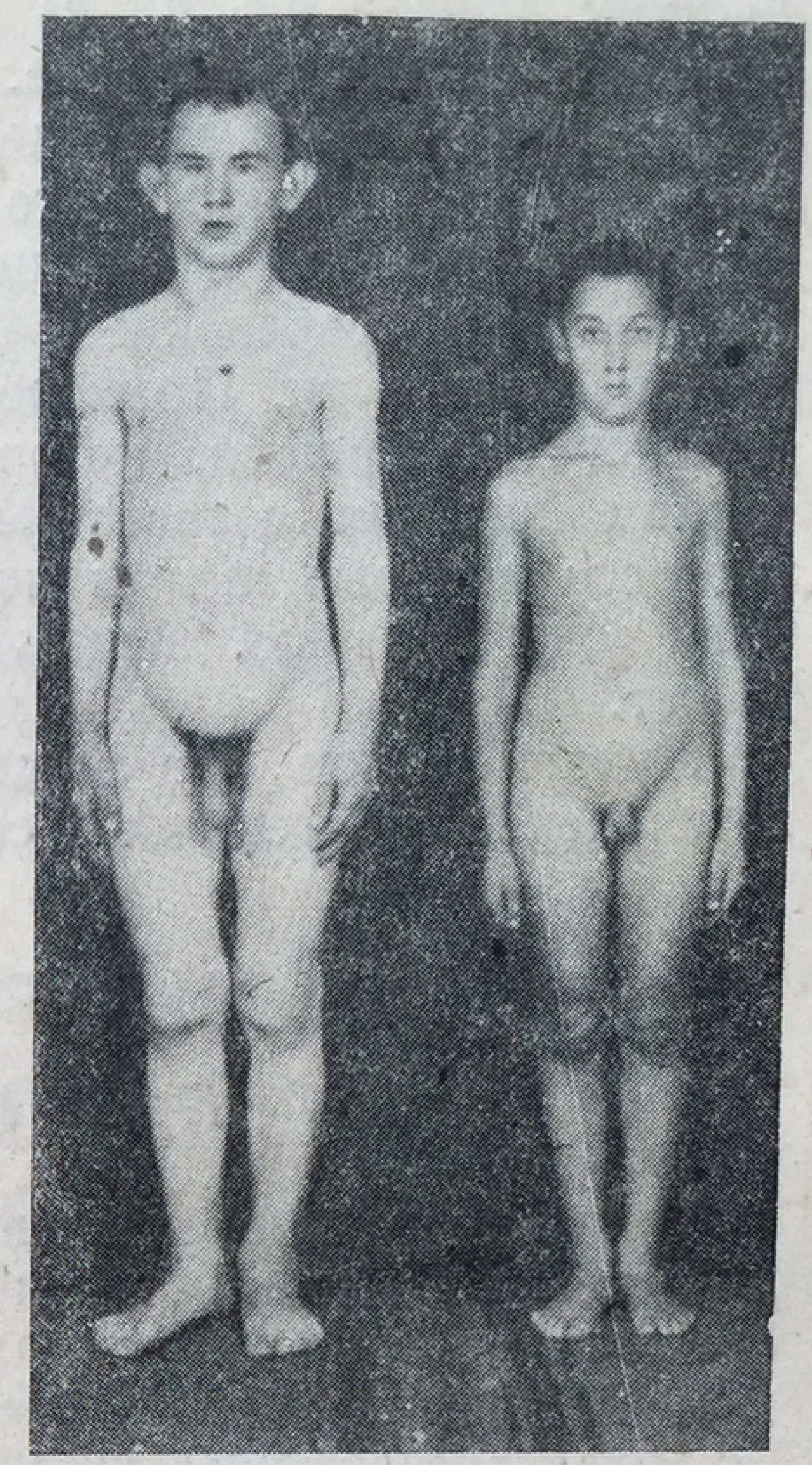


Рис. 240. Больной С-н, 9 лет (слева). Macro-genito-somia — praecox, рост 150 см. Справа—высокорослый мальчик 13 лет. (Собственного наблюдение, 1934—1935 гг.)

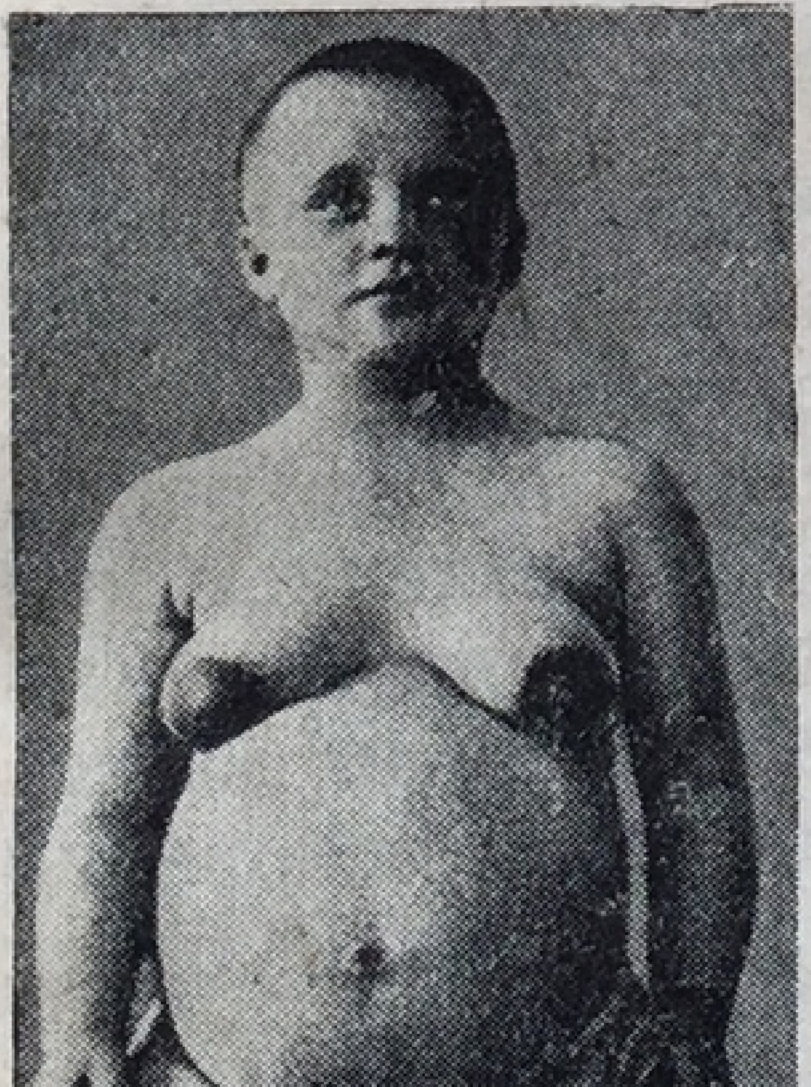


Рис. 2 1. $6^{1}/_{2}$-летняя беременная девочка с pubertas praecox. (Наблюдение Хажинского и Ершова, 1933 г.)

Во всех случаях, где мы констатируем опухоли, их необходимо удалять. В этих случаях результаты хорошие: все проявления раннего полового созревания подвергаются обратному развитию. Однако такой исход бывает редко. Обычно точный диагноз ставится только в запущенных случаях, где имеются метастазы, и тогда операция уже ничего не может дать.

Нужно также заметить что операцию дети переносят очень плохо. Я имею в виду вскрытие полости живота (при опухолях надпочечников и женских половых желез). Об опухолях эпифиза говорить вообще не приходится—ясно, что и они должны удаляться оперативно. То же самое следует сказать и об опухолях яичек у мальчиков.

В отношении прогноза нужно признать, что в огромном большинстве случаев он неблагоприятен.

Выше я указал, что встречаются случаи раннего полового созревания, самый тщательный клинический анализ которых не открывает никаких изменений ни в железах внутренней секреции, ни в центральной нервной системе. Приходится допустить в таких случаях существование так называемого «первичного конституционального раннего полового созревания». Что такие случаи встречаются, может быть доказано, правда, единичными наблюдениями, когда девочки с ранним половым созреванием беременели, рожали, а иногда доживали до глубокой старости. Примером таких случаев могут служить случай Хажинского и Ершова, которые описали роды у $6^1/_2$-летней девочки с ранним половым созреванием, и известный случай Галлера, у больной которого впервые menses появились одного года отроду. В 9 лет она была уже матерью. Menses продолжались до 52 лет. Пациентка умерла 75 лет.

Нужно сказать, что синдром раннего полового созревания еще далеко не изучен и требует самой серьезной и внимательной разработки.

ЭНДОГЕННОЕ ОЖИРЕНИЕ

Проф. И. Б. Хавин (Витебск)

Ожирение называется эндогенным, если оно не зависит от количества и качества принимаемой пищи и объема производимой работы; в основе его лежит нарушение нормального распределения, правильного усвоения и окисления жира, т. е. расстройство жирового обмена.

Ряд исследователей считает причиной эндогенного ожирения низкое потребление кислорода. Потребление организмом кислорода регулируется мозговым центром обмена; количество потребляемого кислорода не является величиной абсолютно постоянной и колеблется у разных лиц и у одного и того же человека в разное время, даже при одном и том же объеме работы в зависимости от особенностей мозгового центра, на который может также иметь влияние и приспособляемость. Голодание, например, или навык в работе понижают количество расходуемого на работу кислорода.

У больных, страдающих эндогенным ожирением, имеется по мнению, этих иследователей врожденная или приобретенная установка мозгового центра на пониженное против нормы потребление кислорода.

Это, казалось бы, обоснованное мнение встречает серьезные возражения: если эндогенное ожирение связано с пониженным потреблением кислорода, то этому должен соответствовать пониженный основной обмен у ожирелых; иногда это понижение обмена действительно имеет место, но во многих случаях ожирелые дают нормальные показатели основного обмена или даже выше нормальных (Леви и Горшфельд, Бергман, Рубнер, Цондек, наша клиника).

Некоторые объясняют эндогенное ожирение ненормальным реагированием ожирелых на специфически-динамическое действие пищи. Известно, что самый факт введения пищи вызывает у животных и у человека повышение основного обмена, который достигает своего максимума через 1—5 часов в зависимости от рода пищи. Динамическая реакция выше всего на белки, ниже—на углеводы и еще ниже—на жиры (Леви, Фальта, Графе). Повышение окислительных процессов после приема пищи, выражающееся в повышении основного обмена, препятствует избыточному скоплению питательных материалов в здоровом организме, регулирует соотношение в нем белков, углеводов и жиров и сохраняет, таким образом, его нормальный вес. Всякое же нарушение этой регуляции должно отразиться на запасах организма в ту или другую сторону: утраченная, например, динамическая чувствительность к жирам должна неминуемо привести к избыточному отложению резервного жира,—то, что мы и имеем при эндогенном ожирении. В этом отношении особенно интересны работы Земец и Марьясина. Наблюдая специфически-динамическое действие пищи у ожирелых, они установили, что последние, нормально реагируя на белки и углеводы, совершенно не реагируют на введение жиров.

Приведенное толкование эндогенного ожирения, как оно ни заманчиво, не дает полного удовлетворения. Ряд авторов отмечает нормальную динамическую реакцию у ожирелых на все виды пищи (включая и жиры) и не отмечает особого повышения этой реакции, как того можно было ожидать у исхудалых.

Некоторые исследователи придают исключительное значение в регулировании жировых запасов организма в нервной системе. Мансфельд и Мюллер на собаках, Лоста и Витри на кроликах показали, что при перерезке седалищного нерва появляется ожирение соответствующей конечности.

Особо стоит мнение Бергмана, который объясняет эндогенное ожирение патологической жадностью клеток к накоплению жира и к его удержанию. Это ненормальное свойство может касаться как отдельных групп клеток и тканей (частичное ожирение), так и всего организма (общее ожирение).

Ряд авторов подходит к эндогенному ожирению с гормональной точки зрения.

Цондек совместно с Укко и Рейтером опытами на головастиках показали, что влияние гормона щитовидной железы на ускорение метаморфоза усиливается от прибавления к раствору калия или при ионной концентрации его pH=6,4—7,0 и, наоборот, ослабевает от прибавления кальция и при ионной концентрации pH=7,0—7,7, следовательно, активность гормона и производимое им действие зависят от природы той среды, в которой он находится. Это положение проверено разными опытами в отношении других гормонов, как инсулин, адреналин и др. Исходя из этого, Цондек считает, что нормальные окислительные свойства ряда гормонов теряются при изменении физико-химических соотношений в той среде, на которую они действуют, и результатом такого снижения окислительных процессов в организме является скопление в нем жира. В зависимости же от того, нарушены ли биохимические условия в одном каком-либо участке или во всем организме, мы имеем частичное или полное ожирение. Следовательно, Цондек, подводя под эндогенное ожирение гормональную базу, выдвигает на первое место состояние среды, гормоны же играют второстепенную, зависимую от этой среды роль.

В противоположность этому другие сторонники гормональной теории эндогенного ожирения приписывают гормонам прямое и даже ведущее действие в жировом обмене.

Куп и Чемберлен получили сильное ожирение печени у кроликов и крыс при введении им гормона задней доли гипофиза. Рааб вначале тоже считал питуитрин регулятором жирового обмена, в настоящее же время считает выделенный им из задней же доли специальный гормон липоитрин.

Ансельмино и Гоффман обнаружили жирорегулирующий гормон в передней доле гипофиза. Особенно интересны в этом отношении работы

Степпуна и его сотрудников из Государственного института эндокринологии в Москве.

Степпун по способу Ансельмино и Гоффмана получил из передней доли гипофиза водный экстракт. При введении минимальных доз этого экстракта кроликам и крысам (последним 1—10 мг) в крови наблюдалось увеличение количества жира, ацетоновых тел и сахара, в печени—увеличение количества жира и уменьшение количества гликогена. Все эти явления Степпун объясняет свойством содержащегося в экстракте гормона мобилизовать жир с периферии в печень. Благодаря этому, с одной стороны, происходит накопление жира в крови и печени и увеличение ацетоновых тел в крови (продукт сгорания части жира печени), а с другой—обеднение печени гликогеном и обогащение крови сахаром. Исходя из одновременного двойного действия названного гормона и на жиры, и на углеводы (последние приходят в такое же состояние, как при сахарном диабете), Степпун назвал свой гормон жирорегулирующим, или диабетогенным. Степпун предполагает наличие в полученном им водном экстракте и второго гормона, еще не выделенного, с противоположным действием, т. е. способного мобилизовать жиры из печени на периферию со всеми вытекающими отсюда последствиями для углеводов. Этот второй гормон он называет инсулиногенным, или панкреотропным (результаты его действия сходны с таковыми же от инсулина). Эти два гормона передней доли гипофиза, действуя на организм по типу антагонистов, обеспечивают нормальный жировой и связанный с ним углеводный обмен; всякое же уклонение в сторону одного из двух гормонов вызывает соответственно ожирение или похудание.

Люблин из клиники Кача в Грейфсвальде высказал мнение, что жировые запасы организма зависят от соотношений между липогенным гормоном (инсулином), способствующим переходу углеводов в жир, и антилипогенными (гормоны щитовидной железы, гипофиза и надпочечников), тормозящими этот переход. Следовательно, и он подобно Степпуну, но, правда, по-иному, связывает жировой обмен с углеводным.

В противоположность этому Ю. Бауер категорически высказывается против гормональной теории эндогенного ожирения. На основании своих многочисленных наблюдений он считает эндогенное ожирение состоянием генотипическим. Причину ненормального ожирения надо усматривать в наличии наследственного предрасположения, причем важным, но большей частью трудно разрешимым по его мнению является вопрос, переходит ли это наследственное предрасположение в свое фенотипическое выражение исключительно аутохтонно в форме особой липофилии на местах скоплений жира, или оно осуществляется окольным путем через эндокринные железы (щитовидную, гипофиз и половые) или через определенные нервно-трофические центры. Следовательно, для Ю. Бауера конституциональный момент является необходимой предпосылкой для всякого рода эндогенного ожирения.

Точка зрения Ю. Бауера крайне оригинальна. Она вполне увязывается с той хромосомно-аутохтонной базой, которую он подводит под целый ряд заболеваний, в том числе и эндокринных. Эта точка зрения не согласуется с клиническими наблюдениями других эндокринологов и не оправдывается на большом материале клиники Института эндокринологии в Москве. Правда, во многих случаях эндогенного ожирения наследственный фактор играет преимущественную, а иногда и исключительную роль, но наряду с этим у большого числа ожирелых при самом тщательном изучении анамнестических данных не удается установить семейного ожирения, в то время как определенный симптомокомплекс, характерный для той или иной эндокринопатии, выступает у них на первом плане. Внутрисекреторное происхождение подобного рода ожирений никак нельзя исключить, и гормональное влияние на возникновение ожирения тут несомненно.

Столь разнообразное толкование проблемы ожирения говорит о том, что проблема эта чрезвычайно сложна, что объясняется она не одной какой-либо причиной, а целым рядом факторов, где каждый из них (вегетативные центры, периферическая нервная система, внутрисекреторные железы, физико-химическое состояние периферии) занимает, повидимому, свое определенное место.

Теперь обратимся к клинике эндогенного ожирения.

Учитывая, что эндогенное ожирение не является нозологической единицей, а обычно входит одним из признаков в сложный симптомокомплекс какого-либо другого заболевания, чаще всего эндокринного, мы классифицировали различные формы эндокринного ожирения по тем эндокринопатиям, которым они свойственны, выделив в особые группы конституциональное и церебральное ожирение.

Во многих случаях ожирения жир скопляется на определенных излюбленных местах (живот, бедра, ягодицы, лобок, груди). Американские авторы считают поэтому возможным по месторасположению жира судить о форме ожирения, о непосредственной связи с той или иной эндокринной железой. Ю. Бауер с этим не согласен: у женщин по его мнению патологическое расположение жира по поверхности тела, как и физиологическое, совершенно не зависит от кровяных желез, а предопределяется исключительно аутохтонно-хромосомной липофилией соответствующих частей кожи.

Наблюдения клиники Московского института эндокринологии также показывают, что делать выводы о форме ожирения по одному только расположению жира крайне рискованно: нередко различные типы ожирения дают одинаковую картину распределения жировых масс, и наоборот. Поэтому в нашей классификации мы не могли считаться с этим признаком, как с ведущим.

Теперь переходим к описанию отдельных клинических форм эндогенного ожирения.

Гипофизарное ожирение с типичным расположением жира на животе, бедрах, ягодицах и груди входит одним из основных элементов в адипозо-генитальный синдром Фрелиха.

При этом заболевании, где гипофизарный патогенез всех симптомов не вызывает сомнений, надо думать, что и ожирение зависит от гипофиза и, возможно, от нарушения жирорегуляции со стороны упомянутых диабетогенного и панкреотропного гормонов с перевесом в сторону последнего. Это соображение как бы подтверждается наблюдающейся часто при адипозо-генитальном синдроме повышенной способностью организма к усвоению сахара.

Большую группу составляет половое ожирение. Половое ожирение имеет место как при врожденном половом недоразвитии (евнухоидизм), так и при кастрации или операции на половых железах и сочетается со всеми остальными симптомами, свойственными этим состояниям.

Что же вызывает ожирение у данной группы больных? По мнению одних (Левин и Рихтер)—понижение окислительных процессов, которые всегда наблюдаются у кастратов; другие же (Цондек) считают и тут возможным отнести ожирение за счет вторичных изменений функций гипофиза в связи с первичной половой недостаточностью.

Тиреогенное ожирение с типичным отложением жира сочетается постоянно с расстройствами со стороны щитовидной железы, чаще всего свойственными ее пониженной функции: физическая и психическая вялость, одутловатость лица, своеобразная (слизистая) отечность всего тела, выпадание волос, выкрашивание зубов, расстройство менструаций и т. п. Наблюдается оно как при приобретенных формах гипотиреозов, так и при врожденных. Реже встречается комбинация ожирения с гипертиреоидными и даже базедовическими симптомами; это так называемый «жирный базедов». Под это понятие, как правильно указывает Пинелес, не следует, конечно, подводить те случаи, где базедова болезнь развивается у людей, страдавших до того ожирением, или, наоборот, где ожирение появляется уже после почти полного исчезновения основных базедовических симптомов. Сюда надо отнести лишь те формы, где одновременно с гипертиреоидными явлениями вместо обычного похудания развивается ожирение.

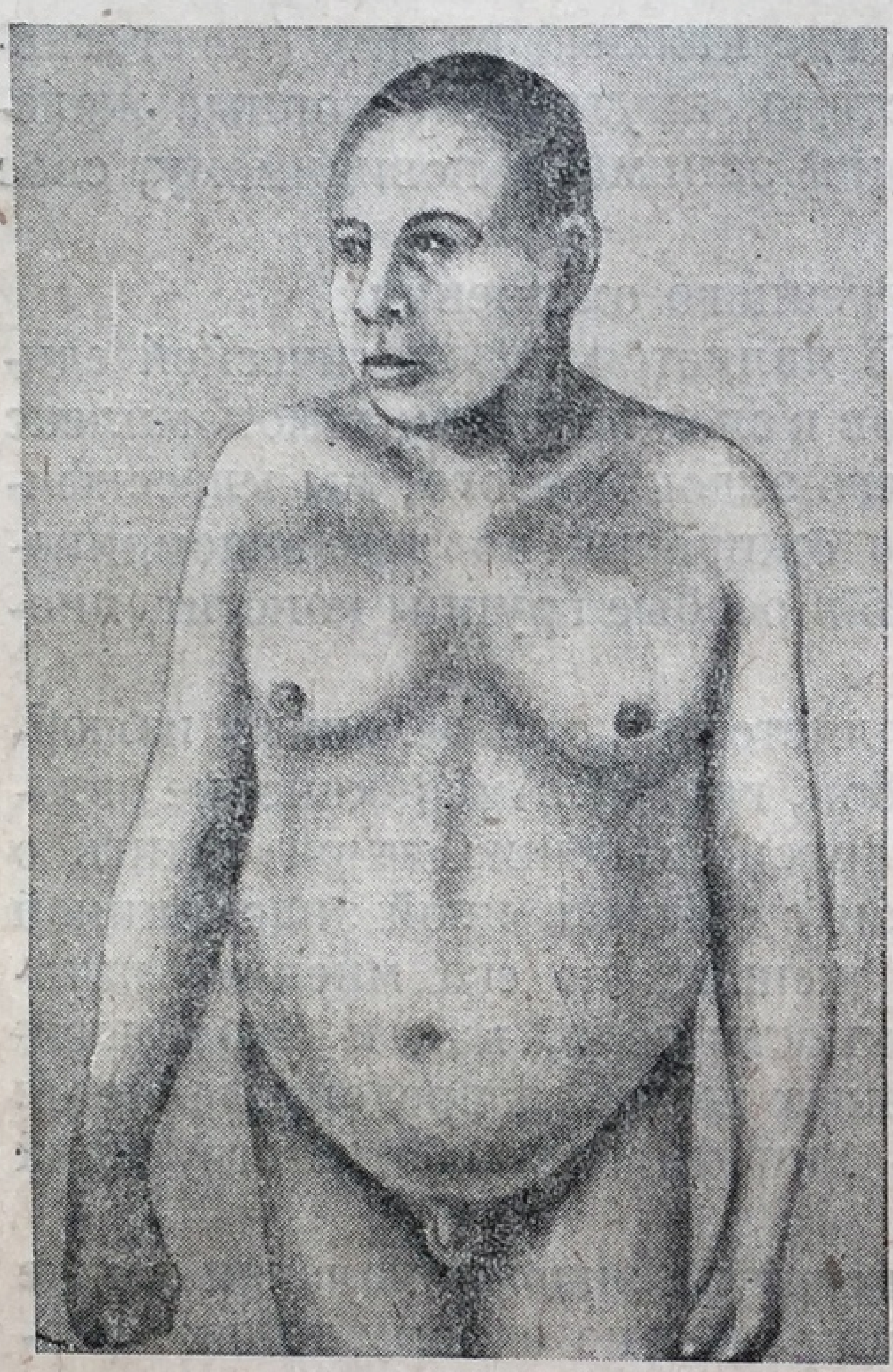


Рис. 242. Больной 31 г., вес 77,8 кг при росте в 169 см. Гипофизарное ожирение.

Если ожирение у гипотиреотиков можно объяснить понижением у них всех окислительных процессов и всегда более или менее низким основным обменом, то как же трактовать ожирение у гипертиреотиков, где наряду с ожирением обмен часто не только нормален, но даже повышен? Цондек объясняет это сочетанием гипер- и гипотиреоза, другими словами, он относит жирный базедов к дистиреозам. Кач говорит о реактивной гиперкомпенсации. Гормон щитовидной железы по Качу, в начальных стадиях заболевания, давая общие явления тиреотоксикоза, не ведет к исхуданию, и в то же время противорегуляция благодаря реактивной гиперкомпенсации приводит даже к повышению веса тела. Люблин предполагает в таких случаях нарушение нормальных соотношений (точка зрения Люблина уже приводилась) между регулирующими по его мнению жировой обмен липогенным и антилипогенными гормонами с перевесом в сторону первого. Это, конечно, не исключает возможности предположить и здесь активации липогенного гормона (инсулина) панкреотропным передней доли гипофиза.

При гиперфункции коры надпочечников, будь то в результате гипернефромы или простой корковой гиперплазии, касается ли это основных элементов коры или эктопированных, среди других симптомов (гипоплазия и атрофия внутренних гениталий, гипертрофия наружных, вирилизация вторичных половых признаков), выступает и общее ожирение. По Пенде ожирение здесь вызывается особыми анаболическими свойствами надпочечной коры и ее способностью вырабатывать липоиды, необходимые для питания нервной и половой тканей, а также для образования и накопления жира (по Богомольцу). Если же при этом исходить из точки зрения Ю. Бауера, основанной на клиническом и секционном материале, что функцию коры надпочечников стимулирует интерренотропный гормон передней доли гипофиза и что гиперфункция коры со всеми ее симптомами свидетельствует, таким образом, о гиперфункции гипофиза в отношении интерренотропного гормона, то ожирение здесь можно расценивать как одновременное нарушение деятельности гипофиза и в отношении жирорегулирующих гормонов (диабетогенного и панкреотропного).

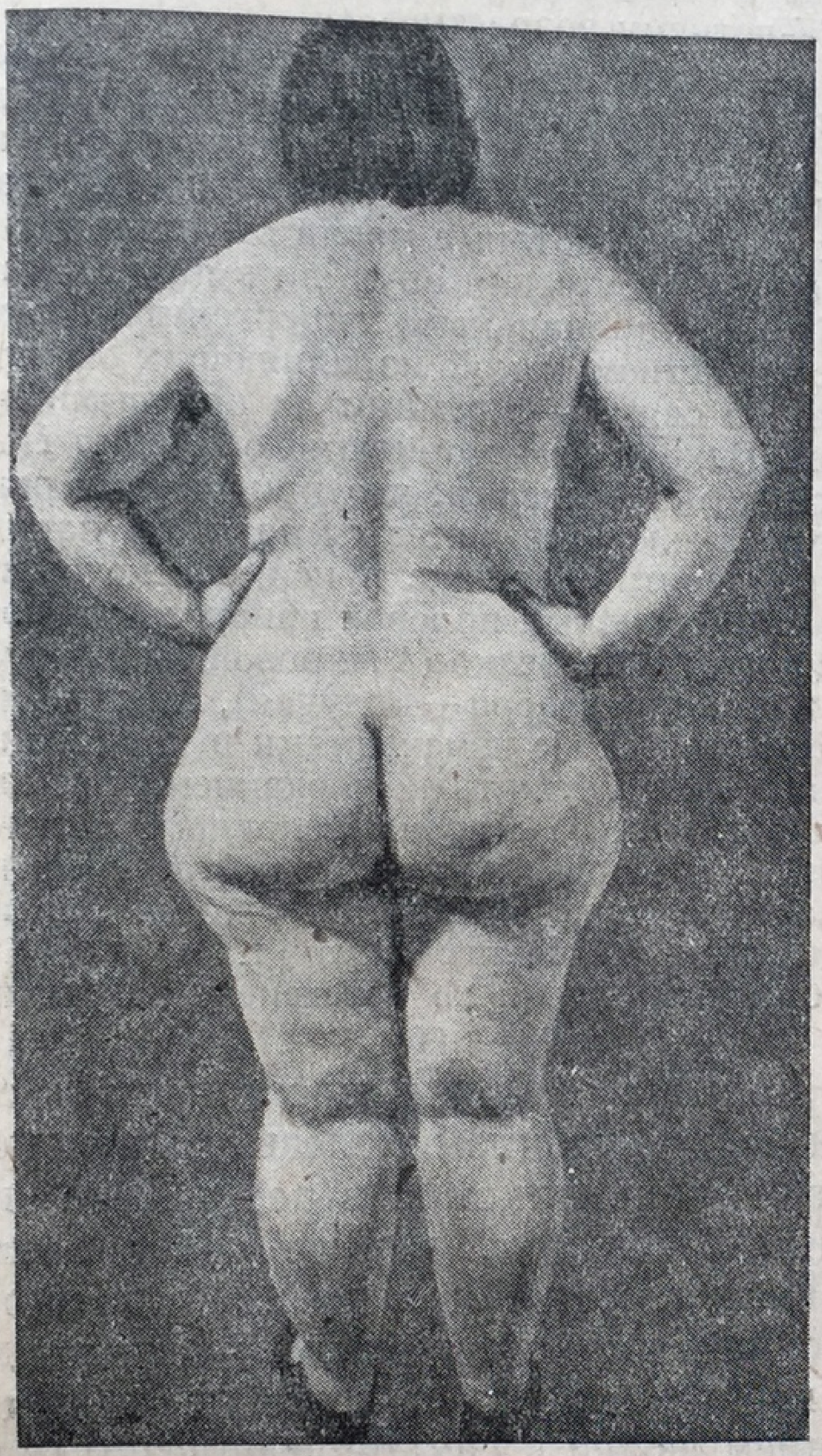


Рис. 243. Больная, 31 г. вес 77,8 кг при росте в 178 см. Половое ожирение.

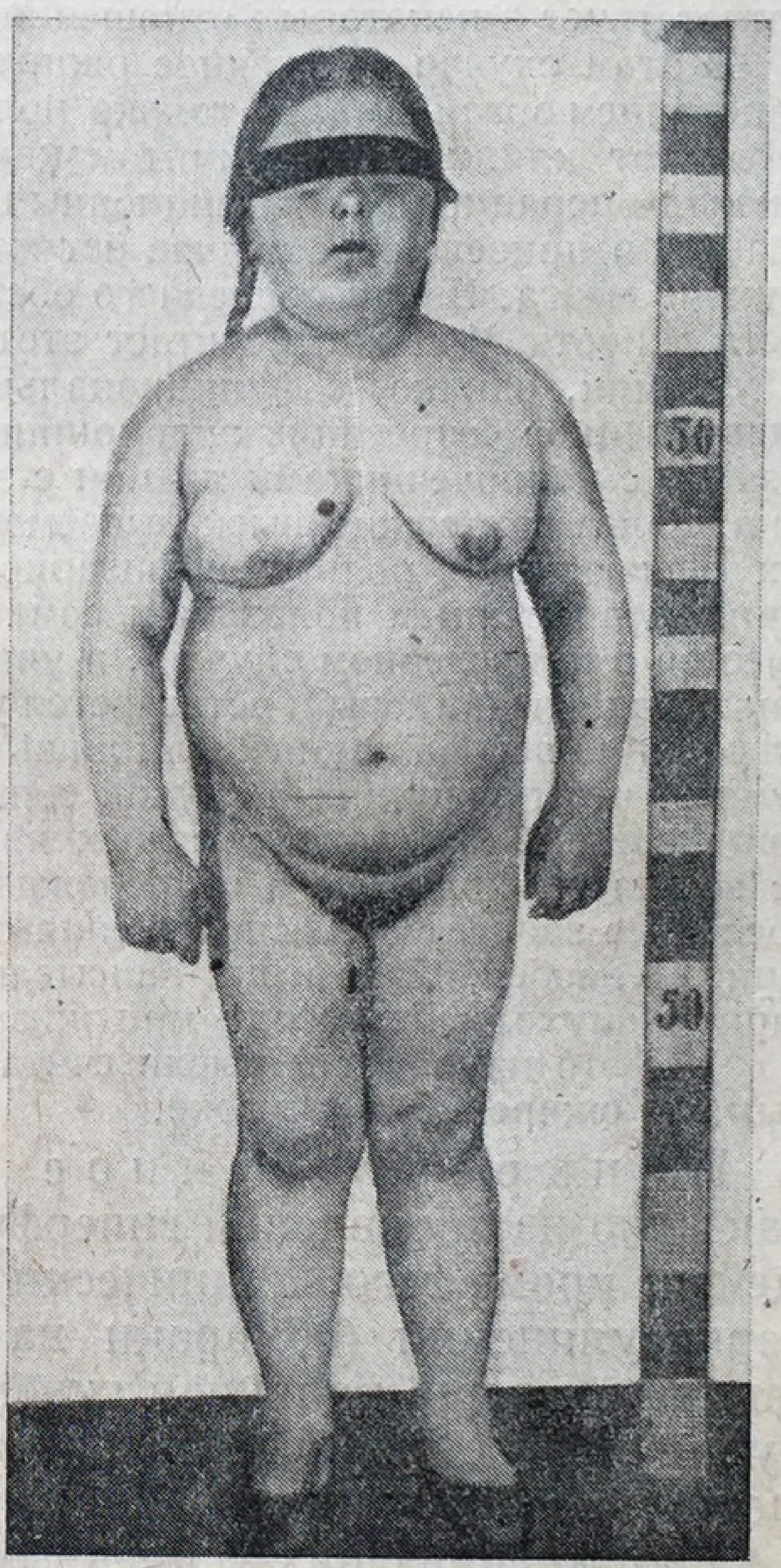


Рис. 244. Больная 12 лет, вес 51,6 кг. Надпочечное ожирение.

Равномерное расположение избыточного жира без его скопления на каких-либо специальных участках наблюдается, кроме коркового, и при пинеальном ожирении. Оно сочетается здесь с преждевременным половым, соматическим, а чаще всего и психическим развитием. Весь симптомокомплекс встречается чаще у мальчиков и связывается большинством авторов с недостаточностью шишковидной железы и снижением ее тормозящего влияния на половые железы (в некоторых случаях находили разного характера опухоли этой железы). Так как данных о непосредственной жирорегулирующей роли шишковидной железы нет, то и здесь ожирение можно рассматривать как результат влияния изменений в эпифизе на гипофиз (биохимически или, в случае опухоли, возможно и механически) в сторону расстройства его нормальной жирорегуляции.

Клиническим примером пинеального ожирения может служить случай Молчанова. У мальчика с 5 месяцев стали сильно увеличиваться размеры всего тела, особенно полового аппарата. В 4 г. 10 м. оба яичка были величиной с голубиное яйцо, предстательная железа—как у взрослого; при надавливании на семенные пузырьки выделялась жидкость с большим количеством сперматозоидов, частью вполне жизнеспособных, половой орган длиной в 9 см и объемом в 8 см, эрекции, поллюции; рост 125 см (соответствует 10 годам), вес 36 кг (нормальный вес для 5 лет—14,8 кг, для 10 лет—26 кг). Сильно развитый жировой слой распределен равномерно; интеллект на уровне возраста.

Тот же мальчик в 8 лет. Половые органы соответствуют таковым взрослого мужчины, в большом количестве выделяются вполне жизнеспособные сперматозоиды; рост 134 см (соответствует 12 годам); эпифизарные линии длинных трубчатых костей близки к окончательному закрытию; вес 40 кг (нормальный вес для 8 лет—20,9 кг, а для 12 лет—32,2 кг); психическое развитие значительно выше возраста, соответствует в некоторых отношениях 16—17-летнему возрасту.

В этом случае эндогенное ожирение сочетается с преждевременным полным созреванием организма, не только половым и физическим, но и психическим, т. е. мы имеем тот клинический симптомокомплекс, который появляется у мальчиков (как показал операционный и секционный материал) при опухолях шишковидной железы. Правда, в приведенном случае нет мозговых явлений, которые могли бы подтвердить опухоль мозга. Ввиду последнего обстоятельства и отсутствия опухоли в яичках и полости живота Молчанов считает этот случай «функциональным» гипергенитализмом, не уточняя, однако, с функциональным расстройством какой из влияющих на преждевременное созревание эндокринных желез он связан—с самими ли половыми железами, с надпочечниками ли или с эпифизом. Исходя из авторитетного мнения Цондека, более осторожно высказываемого и Отто Клинебергером, что при pubertas praecox решающим в пользу эпифизарного его происхождения является наличие наряду с преждевременным половым и соматическим развитием также и психического (что имеется в приведенном случае), и учитывая, что первичный половой гипергенитализм, как и надпочечниковый, встречается у мальчиков крайне редко (в мировой литературе известен по первой группе один лишь случай Саки, а по второй—4 случая), мы склонны думать, что приведенный случай связан патогенетически с изменениями в шишковидной железе. Отсутствие мозговых явлений не может служить возражением, так как не всегда опухоли мозга сопровождаются симптомами со стороны головного мозга—последнее зависит от расположения опухоли, ее размеров и характера роста. Руссель, Цино, Кемпбел, Пати и др. описывают случаи, где обнаруженные на секциях эпифизарные опухоли не давали при жизни ни местных, ни общих явлений.

Все это приводит к мысли считать разобранный случай по патогенезу эпифизарным, а ожирение таким же.

Панкреатогенное ожирение должно рассматриваться как одно из проявлений гиперфункции поджелудочной железы, выражающейся, кроме того, клинически в картине гипогликемии в результате гиперинсулинемии (обмороки на голодный желудок, низкое содержание сахара в крови, типичная гипогликемическая кривая и др.). Усиленной функцией инсулярного аппарата объясняют также ожирение, часто предшествующее сахарному диабету, и вообще предрасположение тучных и злоупотребляющих усиленным питанием людей к сахарной болезни (хотя кроме ожирения других признаков гиперинсулинемии при этом не наблюдается). Сахарный диабет, т. е. гипоинсулинемия, повидимому, является в этих случаях результатом истощения поджелудочной железы после длительной перегрузки. Говоря о панкреатогенном ожирении в результате инсулярной гиперфункции, надо помнить, что не исключается возможность стимулирования последней со стороны передней доли гипофиза и его панкреотропного гормона.

Панкреатогенное ожирение как самостоятельную клиническую форму ни на материале клиники Института эндокринологии, ни у других известных нам авторов нам выявить не удалось. Такой опытный клиницист, как Фальта, говоря о панкреатогенном ожирении, обосновывает его существование не клиническим материалом, а наблюдениями над физиологией и патологией обмена веществ.

Особо стоит так называемое водно-солевое ожирение. О нем мы говорим тогда, когда при отсутствии эндокринных расстройств ожирение сочетается с нарушением водно-солевого обмена, выражающимся в задержке организмом соли (проба с солевой нагрузкой) и воды (проба на выделение воды по Фольхардту). Ожирение при этом Цондек объясняет изменением коллоидного состояния клетки вследствие ее набухания и нарушением в связи с этим нормального действия на нее окислительных гормонов в сторону понижения их окислительных свойств.

Учитывая, что нарушение водно-солевого обмена зависит от расстройства соответствующих центров в межуточном мозгу, что центры эти находятся, как известно, в постоянном контакте и взаимодействии с гипофизом, приходится и здесь предполагать связь, хотя и не прямую, между эндогенным ожирением и гипофизом. И недаром Цондек назвал водно-солевое ожирение гипофизарно-мозго-периферическим ожирением, так как здесь особенно выявляется комбинированное влияние на эндогенное ожирение эндокринных желез, центральной нервной системы и периферии.

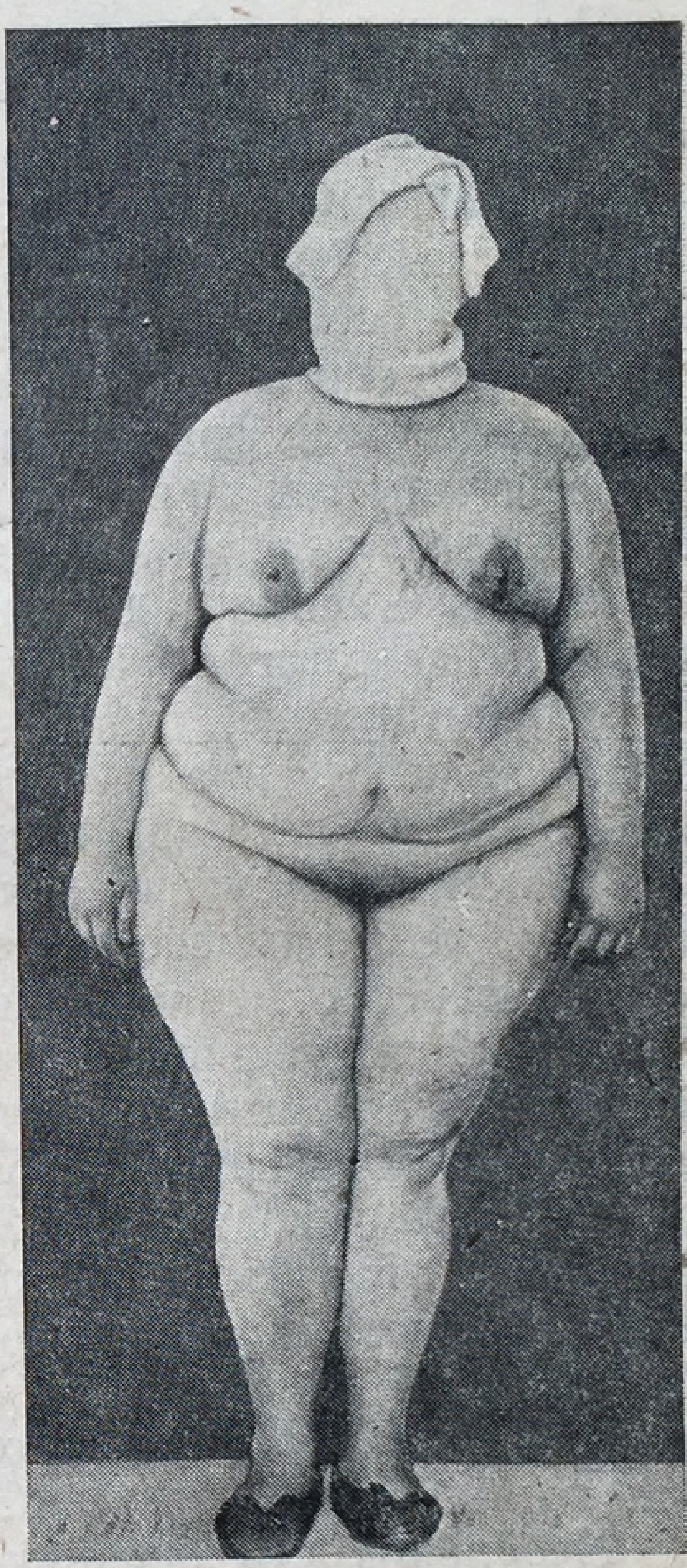


Рис. 245. Больная 30 лет, вес 133 кг при росте в1 3 см. Водно-солевое ожирение в сочетании с половым.

Конституциональное ожирение бывает общим и частичным с разнообразным расположением жировых участков. Оно может появиться с самого рождения, возникнуть в определенном возрасте, тянуться всю жизнь или держаться только ограниченный период. Характерным является то, что все особенности ожирения в этих случаях (в смысле расположения, в отношении времени появления, длительности и отчасти даже размеров) строго индивидуальны для данной семьи и являются ее конституциональным признаком. Где причина такого ожирения? Конечно, не только в унаследовании, как думают некоторые, определенной способности мозгового центра к пониженному потреблению кислорода. Тут, повидимому, передается из рода в род целый ряд факторов, которые в своей совокупности придают жировому обмену особый характерный для данной конституции уклон.

Наблюдаются случаи эндогенного ожирения, которые не укладываются ни в одну из приведенных форм. Если глубоко изучить анамнез у этих больных, то часто можно обнаружить предшествовавшие ожирению мозговые заболевания, острые инфекции (грипп, брюшной тиф) а также и сифилис. Поэтому в таких случаях приходится думать о расстройстве жиро-регуляции в связи с поражением предполагаемого в межуточном мозгу жирового центра, а ожирение это называть церебральным эндогенным ожирением. Можно ли при этих формах уверенно исключить влияние гипофиза? Конечно, нет. Гормональная связь гипофиза с межуточным мозгом несомненна. Нарушением гормональной корреляции между гипофизом и соответствующими вегетативными центрами межуточного мозга мы объясняем, например, те случаи несахарного диабета и полностью выраженного адипозо-генитального синдрома, где нельзя обнаружить никаких изменений ни со стороны турецкого седла, ни со стороны гипофиза. И такое же расстройство взаимосвязи между гипофизом и жировым центром мы можем предположить при центральном эндогенном ожирении.

В заключение следует указать на ту клиническую картину, когда ожирение сочетается с симптомами не одной, а двух и даже нескольких из описанных форм, и тогда мы получаем комбинацию, например, тиреогенного ожирения с половым, гипофизарного с тиреогенным, гипофизарного с половым, конституционального с половым, конституционального с водно-солевым и т. д. Мы говорим соответственно об ожирении тиреосексуальном, гипофизарно-половом, конституционально-половом, конституционально-водяном и т. д. Метод построения диагностики и выявления патогенеза комбинированных форм тот же, что и для изолированных случаев.

Лечение. Строгая и педантичная диета, которая применяется при алиментарном ожирении, здесь не только не показана, но порой даже вредна. Не влияя существенно на уменьшение жира, она может повести к ослаблению больного и к понижению его работоспособности. Но, с другой стороны, безусловно полезно умеренное ограничение общего пищевого калоража, особенно за счет тех продуктов, которые служат в организме непосредственным источником образования жира. Это верно не только в отношении тех форм эндогенного ожирения, которые сочетаются с экзогенным, или где алиментарный фактор как бы стимулирует выявление «латентного» эндогенного ожирения (мы имеем в виду те случаи, где ожирение, несомненно эндогенное по своему характеру и течению, возникает впервые после того, как больные по той или иной причине переходят на обильное питание), но и при «чистых формах» эндогенного ожирения всякое поступление в организм с положительным жировым балансом жирообразующих продуктов ведет к усилению жировых накоплений.

Практически суточное количество калорий не должно превосходить минимума, необходимого данному больному по Гаррис-Бенедикту с добавкой на работу, а при сильном ожирении это количество должно быть по возможности уменьшено до $^4/_5$ потребности, причем из суточного пайка выключаются сладости и мучнистые блюда, подбирается углеводистая пища с небольшим содержанием углеводов, но объемистая (для ощущения сытости). Жиры доводятся до 20—25 г в сутки, а белки до 1,5 г на 1 кг веса. Многими авторами рекомендуется усиленное употребление овощей и фруктов, которые, незначительно влияя на калораж, дают в то же время ощущение сытости, но при этом упускается из виду обильное содержание в овощах и фруктах воды (в некоторых до 80—90%), поэтому и при их назначении нужно соблюдать умеренность.

Необходимость ограничивать ожирелых в приеме жидкости признается всеми. Обильно употребляемая жидкость дает, во-первых, излишнюю нагрузку сердцу, часто не вполне достаточному у ожирелых, во-вторых, увеличивает вес больного из-за особой гидрофильности жировой ткани. Поэтому, чтобы максимально сократить суточное употребление ожирелыми жидкости, принято назначать им ее в строго определенном, минимальном, количестве, не считаясь с жаждой, иногда довольно мучительной. Такой подход неправилен. У ожирелого значительная часть вводимой жидкости, как уже указывалось, связывается жиром и выключается, таким образом, из общего водного обмена, и поэтому ожирелые всегда ощущают большую потребность в воде. Их обычная жажда является выражением водного голодания тканей со всеми вытекающими отсюда последствиями для нормального хода физиологических процессов в организме. Не считаться с этим мы не можем. Поэтому водный суточный паек ожирелого должен устанавливаться не по тем или иным абстрактным цифрам, а исключительно индивидуально по минимальному количеству жидкости, необходимому данному больному для утоления его жажды, при максимальном, понятно, ограничении жидкой пищи и соли. Следовательно, больной сам регулирует свой водный бюджет. Тут, конечно, возможны и допустимы большие индивидуальные колебания, но в общем 800—1 000 см³ жидкости (учитывая и жидкую пищу) в сутки бывает достаточно.

В отношении режима больной с эндогенным ожирением тоже требует особого подхода. Сидячий, малоподвижный образ жизни может в известной степени усилить ожирение, хотя оно и эндогенное, но, с другой стороны, усиленные движения, тяжелые физические упражнения, длительные переходы, в чем больные усматривают свое спасение, крайне неразумны. Если физические упражнения и дают иногда небольшой и нестойкий эффект (эндогенный фактор ведь продолжает действовать), то в то же время они ослабляют больных и дают большую нагрузку сердцу, не всегда, как мы указывали, достаточному у ожирелых. Возражая поэтому против всяких упражнений, связанных с чрезмерным напряжением, в качестве метода борьбы с эндогенным ожирением, мы в то же время рекомендуем при отсутствии других противопоказаний ежедневные, регулярные, неутомляющие прогулки, возможно большее пребывание на свежем воздухе, лечебную гимнастику, легкий спорт и т. п. Все это, с одной стороны, повышает окислительные процессы в организме, а с другой—тренирует сердце.

При назначении физиотерапевтических процедур, в общем повышающих обменные процессы в организме, должно обязательно учитываться состояние сердца. Назначать можно только те процедуры, которые, не обременяя сердце, ведут к улучшению кровообращения, например, массаж, обтирание, теплые непродолжительные и не очень частые ванны.

Эндогенное ожирение, как мы указывали, является чаще всего эндокринным, и нарушение жирового обмена при этом есть результат и проявление тех или иных гормональных расстройств в организме. Поэтому вполне понятно стремление бороться с этого рода ожирением соответствующими гормональными препаратами. Препараты половых желез при половом ожирении, тиреокрин при тиреогенном ожирении безусловно показаны, и эффективность их часто очень велика. Следует отметить, что воздействие гормональных препаратов на ожирение не всегда идет параллельно их влиянию на основное эндокринное заболевание. Это говорит за то, что к ожирению, даже эндокринному, нельзя подходить упрощенно только с точки зрения нарушения функции эндокринных желез.

При гипофизарном ожирении некоторые авторы рекомендуют рентгенотерапию. С нашей точки зрения к рентгенотерапии можно прибегнуть только тогда, когда при гипофизарном ожирении имеются несомненные данные за опухоль гипофиза.

Учитывая гидрофильность жировой ткани, при всякого рода ожирениях следует рекомендовать обезвоживающие средства. Среди них на первом месте стоит тиреокрин, который, помимо своего специфического значения при тиреогенном ожирении, является хорошим обезвоживающим средством; он особенно хорошо действует в сочетании с диуретином, а еще лучше с Kal. acetic.; последний, являясь хорошим мочегонным, влияет, кроме того, на активную реакцию среды и усиливает действие тиреокрина. Особенно ценно, что в тиреокрине обезвоживающее действие сочетается с обезжиривающим (повышение окислительных процессов). При применении тиреокрина надо соблюдать большую осторожность. Он противопоказан не только у явных, но и у латентных гипертиреотиков; у лиц с гипертиреоидной конституцией может развиться при его длительном и неосторожном применении базедова болезнь. Там, где опасаются прибегать к тиреокрину, можно применять, иногда с неплохими результатами, один только диуретин или Kal. acetic.

В качестве хорошего обезвоживающего действует салирган (0,036 г ртути в 1 см³). Из всех ртутных препаратов, обладающих вообще мочегонным действием, он наиболее приемлем, так как не имеет побочного действия. Вводится обычно в количестве 1 см³ внутримышечно: эффект выявляется уже через $^1/_2$—1 час и достигает максимума через 4 часа; количество выделяемой мочи может дойти до 2,5—4 л. Инъекции можно повторять каждые 3—4 дня. Привыкания к препарату нет. Если он перестает действовать, назначают предварительно в течение нескольких дней Amm. chlorat. (8,0—200,0 через 2 часа столовую ложку). Если больные не переносят инъекций, салирган можно ввести в клизме (2 см³ на 100 г воды). Салирган особенно ценен тем, что он в 8—10 раз увеличивает также количество выделяемой соли; это очень важно при водно-солевом ожирении, где он особенно показан. Потеря организмом веса под действием салиргана вызывается не только потерей тканями больших количеств воды, но в значительной степени также последующим повышением окислительных процессов в жировой ткани в результате ее обезвоживания. Следовательно, салирган, обладая прямым обезвоживающим действием, ведет к обезжириванию лишь вторично, и этим он отличается от тиреокрина, который, кроме обезвоживающего действия, сам активно повышает окислительные процессы в организме. Противопоказаны к применению салиргана острые, подострые и хронические нефриты, а также нефрозы. Поэтому у больных перед назначением им салиргана должно тщательно исследоваться состояние почек.

Из всех видов ожирения мало поддаются лечению конституциональное и церебральное ожирение, но и здесь режим, диета и обезвоживающая терапия могут дать некоторый эффект.

Итак, диета, режим и физиотерапия в определенных указанных границах, а также обезвоживающая и обезжиривающая терапия показаны при всех видах эндогенного ожирения; при эндокринных формах должны применяться сверх того соответствующие гормональные препараты.

IX. ЗАБОЛЕВАНИЯ ГОРМОНАЛЬНОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н. Р. Пясецкий (Москва)

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Из числа заболеваний, появляющихся в большинстве случаев в результате расстройства внутренней секреции поджелудочной железы, первое место занимает сахарный диабет как по частоте, по тяжести наблюдающихся при этом симптомов, так и по своему течению и специальной методике лечения.

Наряду с этим мы отмечаем сравнительно редко наблюдаемый в клинике синдром гиперинсулинемии, противоположный синдрому гипоинсулинемии, характерному для сахарного диабета.

В последние годы выяснилось, что поджелудочной железой вырабатывается, помимо инсулина, еще ряд гормонов. Это, во-первых, калликреин, или падутин, уже входящий понемногу в медицинскую практику как, главным образом, сосудорасширяющее и понижающее кровяное давление средство, рекомендуемое также для применения при ряде накожных заболеваний. Фрей (1930) указал, что этот гормон встречает при своем выделении из поджелудочной железы в кровь соответствующих инактиваторов, отщепляясь от них, главным образом, в почках при выведении кислых продуктов обмена, а также в крови при изменении концентрации водородных ионов в кислую сторону. В поджелудочной железе Сантенуаз, Вердье и Видакович в 1930 г. открыли также гормон ваготонин, повидимому идентичный с калликреином, причем означенные выше авторы приписывают ваготонину по преимуществу действие, повышающее парасимпатическую возбудимость и регулирующее деятельность центров блуждающего нерва. С другой стороны, Бало, Ловас, Нейфель и Бах получили из поджелудочной железы особое вещество, названное ретардином, которое при введении кроликам, получающим смертельные дозы тироксина, предохраняет их от смерти, одновременно препятствуя наступлению наблюдаемого при этом обычно понижения липазы в сыворотке. В нашей клинической практике ретардин, однако, не всегда оказывал антитиреотоксическое действие, особенно в тяжелых случаях базедовой болезни.

Расстройства гормональных функций поджелудочной железы, исключая нарушения в секреции инсулина, пока еще находятся в самой зачаточной стадии изучения, отчего не могут быть более подробно описаны в настоящей главе, в которой мы остановимся поэтому, главным образом, на описании сахарного диабета.

История

Еще в глубокой древности римским и даже древним индийским врачам был знаком сахарный диабет как тяжелая болезнь, сопровождающаяся истощением, жаждой и полиурией. В то время, однако, под диабетом разумели все случаи полиурии. Лишь в 1674 г. знаменитый английский врач Т. Уиллис впервые обратил внимание на сладкий вкус мочи при сахарной болезни, что повлекло к разделению диабета на сахарный и несахарный, который был описан впоследствии Листером (1694). Мажанди и Бушарда впервые установили наличие при сахарном диабете гипергликемии. Замечательные работы Клода Бернара (1813—1878), открывшего гликоген и гликогенную функцию печени, положили начало детальному изучению углеводного обмена. Сахарный укол Клода Бернара в дно IV желудочка явился основанием для ряда экспериментальных исследований, указавших на связь появления сахара в моче с повреждением различных участков мозга. Так, во второй половине XIX века появились две теории возникновения сахарного диабета. Одна из них, предложенная Лансеро и Пфлюгером, усматривала причину заболевания в поражении нервных элементов как в области поджелудочной железы, так и plexus solaris. По другой теории причина заболевания в основном заключалась в поражении самой поджелудочной железы. Господству учения о панкреатическом происхождении сахарного диабета в течение целого ряда лет препятствовали блестящие открытия Клода Бернара, на основании которых исключительное значение в патогенезе этого страдания придавали печени и нервной системе.

Лишь в 1885—1889 гг. Меринг и Минковский произвели в клинике Наунина свои блестящие опыты с полным удалением поджелудочной железы у собак, сделавшие эпоху в изучении диабета. Спустя 25—30 часов у собак обычно наступала при этом гликозурия, ацетонемия наряду с уменьшением содержания гликогена в печени и мышцах. Таким образом развивалась очень тяжелая картина диабета, в течение 4—5 недель и ранее приводившая животное неминуемо к смерти. При удалении не всей поджелудочной железы, а лишь небольшой ее части диабет не наступал или же появлялся в легкой форме, однако, в случае прогрессирующей дегенерации оставшейся части поджелудочной железы диабет переходил в тяжелую форму. При пересадке животному с полностью удаленной поджелудочной железой части ее под кожу, а в некоторых случаях даже небольшого кусочка, удавалось значительно уменьшить диабет и таким путем продлить животному жизнь (Зандмейер, Аллен). При обратном удалении пересаженного животному куска поджелудочной железы немедленно вновь появлялась прежняя картина тяжелого диабета. Таким образом, эти опыты с пересадкой поджелудочной железы, а также облегчение, которое наступало при экспериментальном диабете у животных под влиянием переливания им крови нормальных животных или введения водных экстрактов поджелудочной железы, явились несомненным доказательством внутренней секреции поджелудочной железы и выделяемого ею в кровь специфического инкрета. Предположение Нейберга, что происхождение диабета связано с поражением лангергансовых островков, впоследствии было подтверждено Вейксельбаумом. Роль внутренней секреции лангергансовых островков поджелудочной железы в развитии диабета была в 1889 г. окончательно установлена дальнейшими исследованиями Доминичиса и Лепина. Наконец, в 1922 г. Бантинг и Бест в Торонто при содействии Коллипа, усовершенствовавшего методику получения инкрета, выделили из поджелудочной железы особый гормон—инсулин. Терапевтическое действие инсулина пролило новый свет на патологию диабета, и роли поджелудочной железы в этом отношении придается с тех пор первенствующее значение. В последнее время учение о возникновении сахарного диабета и механизма нарушения обмена при нем значительно усложнилось. Особое распространение получило, в частности, мнение Бругша о специальной роли гипофиза в происхождении диабета, а также указание Наунина, Ноордена и др. на роль щитовидной железы, надпочечников и некоторых других звеньев эндокринно-вегетативного аппарата в возникновении симптомокомплекса сахарной болезни, в равной степени и обратного состояния—синдрома гиперинсулинемии.

Патогенез

Как известно, нормальная регуляция сахара в организме представляет собой весьма сложный процесс, основанный на взаимодействующем влиянии целого ряда органов и систем. Ведущей роли секреции поджелудочной железы в этом отношении противопоставляется прежде всего антагонистическое действие секреции мозгового вещества надпочечников. Наряду с этим следует отметить также определенное влияние на углеводный обмен в организме и других желез с внутренней секрецией.

Целый ряд экспериментов показал, что работа желез внутренней секреции протекает связанно, причем каждая железа представляет собой лишь отдельное звено гуморальной интерреляции (Глей). Кроме того, функция эндокринных желез находится под влиянием центральной нервной системы, действующей, главным образом, при посредстве вегетативной иннервации. Чтобы лучше представить себе эти взаимоотношения в организме, в последнее время был сделан ряд попыток изобразить их в виде различных схем. Одной из первых была схема, предложенная Эпингером, Фальта и Рудингером (1908).

Большое количество схем, предложенных впоследствии (Редлих, 1913; Познани, 1922; Белов, 1924; Брейтман, 1924), не внесло большей ясности в представление о действительной корреляции желез внутренней секреции. Взаимоотношения в организме настолько сложны и динамичны и столь мало изучены, что едва ли можно признать в настоящее время ту или иную схему правильно отражающей действительность.

Новейшие открытия о регулирующем влиянии гипофиза на углеводный обмен (Ансельмино и Гоффман, Степпун и др.) и о взаимоотношении его с центрами, заложенными на дне IV желудочка, позволяют внести соответствующую поправку в указанные выше схемы в части учета влияния гормона гипофиза на нервные центры, откуда путем изменения их функционального состояния передаются соответствующие импульсы на инкреторные органы (поджелудочная железа, надпочечник, печень, почки и т. д.) через вегетативную систему (nn. splanchnici). Это подтверждает высказанное ранее мнение Бидля о так называемом нейро-гормональном механизме регуляции эндокринного аппарата.

С другой стороны, следует иметь в виду также опыты, указывающие на обратное влияние уровня сахара крови на секрецию поджелудочной железы, а следовательно, и на всю систему нервно-эндокринных корреляций. Так, опыты Колосова, Соболева, Лепина и Маразини показали, что хроническое впрыскивание глюкозы в организм ведет к повышению секреции лангергансовых островков поджелудочной железы. Цунц и ла Барр в опытах с применением методики венного анастомоза получили у собаки-рецептора значительное понижение сахара в крови при впрыскивании глюкозы собаке-донору. Таким образом, эти опыты указывают также на значение периферии в общей регуляции углеводного обмена.

Следовательно, патогенез сахарной болезни в каждом отдельном случае может быть различным в зависимости от нарушения того или иного звена в сложной цепи взаиморегуляции эндокринно-вегетативной системы, обеспечивающей нормальное состояние углеводного обмена. Задача состоит в том, чтобы путем тщательного анализа явлений (при помощи подробного клинического обследования и соответствующих лабораторных исследований) установить в каждом конкретном случае имеющиеся нарушения в процессах нервно-эндокринной регуляции сахарного обмена, определяющих состояние сахарного диабета или противоположного ему заболевания—синдрома гиперинсулинемии. Основной симптом гиперинсулинемии—гипогликемия—в большинстве случаев зависит от непосредственной гиперфункции лангергансовых островков поджелудочной железы. Однако в ряде случаев можно предположить также первичное влияние, например, повышенной секреции панкреатропного гормона гипофиза или же первичной гипоадреналинемии как результат гипосекреции надпочечников и других нервно-эндокринных нарушений.

Этиология

Сахарная болезнь принадлежит к числу заболеваний, встречающихся в любом возрасте как у мужчин, так и у женщин. Диабет, протекающий до периода полового созревания, так называемый юношеский (ювенильный) и детский, иногда проявляющийся даже у грудных детей, обычно носит более тяжелый характер и имеет менее благоприятный прогноз. Чаще всего сахарный диабет наблюдается в возрасте от 30 до 60 лет, причем, как отмечает Ноорден и др., большинство случаев падает на пятый-шестой десяток. Некоторые авторы (Леви, Бушарда, Лекорш) связывают это с нарушениями в организме, наступающими во время климактерического периода у женщин и изменениями сосудов у мужчин, обычно имеющими место в этом возрасте.

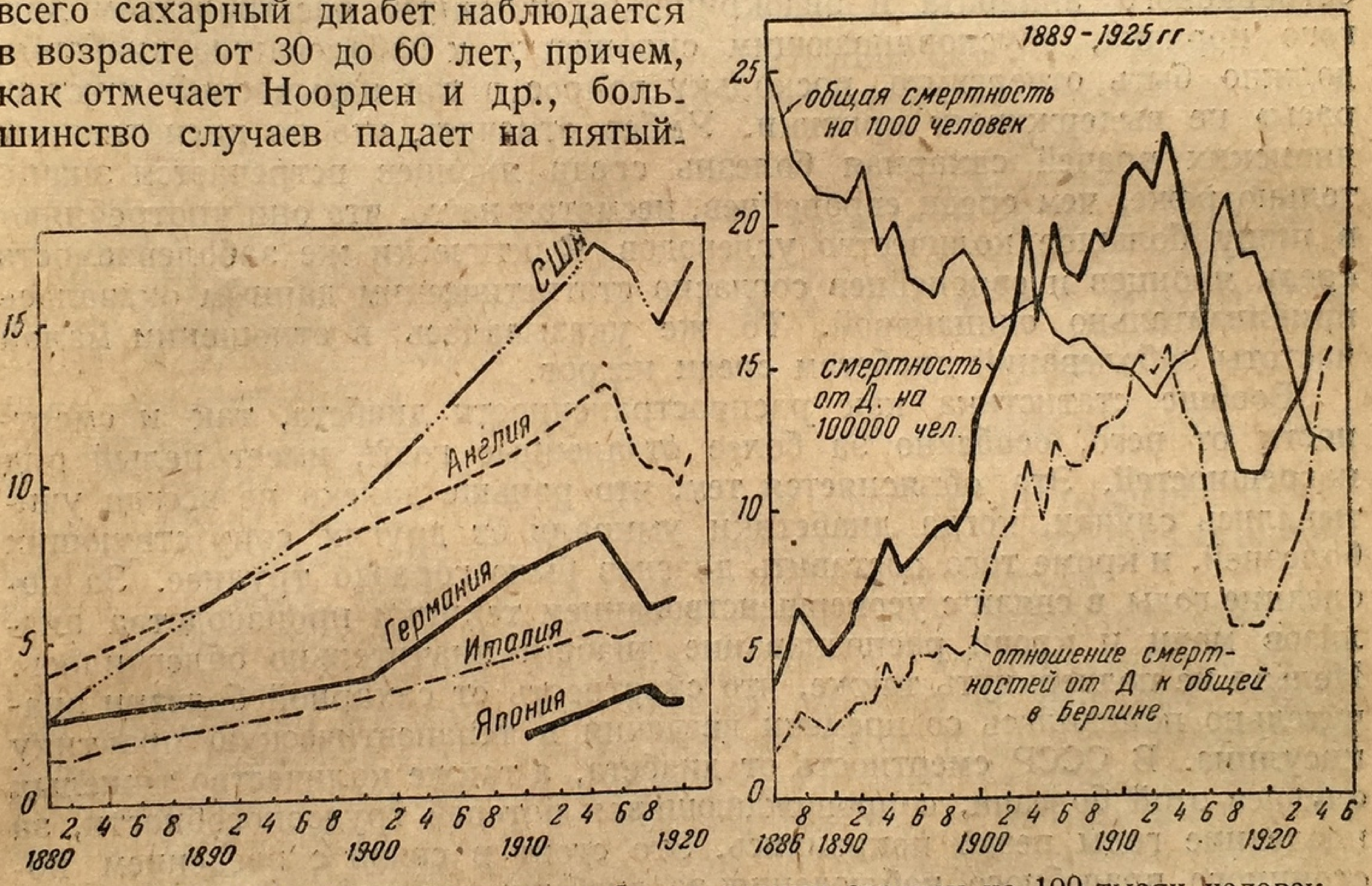


Рис. 246.—247. Смертность от диабета в разных странах на 100 тысяч человек.

Сахарный диабет представляется сравнительно распространенной болезнью, встречаясь во всех странах мира. Согласно статистическим данным заболеваемость диабетом среди населения большинства европейских стран в последние годы заметно нарастает (Фромгольд, Лаббэ). По Бертильону из 100 тысяч парижан в 1870 г. от сахарного диабета умирало 2 человека, а в 1890 г.—13 человек. В Берлине на 100 тысяч человек в 1890 г. от диабета умирало 5 человек, а в 1914 г.—23,1 человека, в то время как общая смертность за эти годы снизилась с 2,1 до 1,5 на 1000 человек. По данным московских прозектур за 1923—1927 гг. на 28 916 вскрытий наблюдался 101 случай сахарного диабета (Фромгольд).

В послевоенные годы во всех европейских странах заболеваемость диабетом значительно понизилась. То же самое наблюдалось среди парижан в период блокады Парижа в 1870 г. Такое внезапное понижение заболеваемости диабетом, стоящее в связи в основном с недостатком питания, лишний раз доказывает важность последнего для проявления диабета. Понижение же заболеваемости в указанные выше периоды явилось искусственным, так как в дальнейшем, по миновании голода, кривая заболеваемости в этих странах быстро возвратилась к прежнему уровню. Наряду с этим становится понятным, почему диабет более распространен среди людей, обильно питающихся и ведущих малоподвижный, сидячий образ жизни. При умеренном, правильном питании диабет у субъектов, даже предрасположенных к нему, может дольше оставаться скрытым.

Сахарная болезнь встречается среди различных групп населения и лиц различных профессий. Однако социально-бытовые условия играют исключительную роль как в проявлении, так и в течении заболевания. Предположение о том, что не только в отдельных семьях, но и у «целых рас» существует предрасположенность к функциональной неполноценности островкового аппарата и эндокринно-вегетативным расстройствам другого порядка, обусловливающим склонность к заболеванию диабетом, должно быть отвергнуто, поскольку вопрос о так называемой «чистоте расы» не выдерживает критики. Умбер отмечает, что по впечатлениям японских врачей сахарная болезнь среди японцев встречается значительно реже, чем среди европейцев, несмотря на то, что они употребляют в пищу большое количество углеводов. Фактически же заболеваемость среди японцев и европейцев согласно статистическим данным оказалась приблизительно одинаковой. То же указывалось в отношении малой частоты заболеваний диабетом среди негров.

Вообще статистика как распространенности диабета, так и смертности от него, особенно за более отдаленные годы, имеет целый ряд погрешностей. Это объясняется тем, что раньше далеко не всегда учитывались случаи, когда диабетики умирали от других сопутствующих болезней, и кроме того поставить диагноз было гораздо труднее. За последние годы в связи с усовершенствованием техники производства анализов мочи и крови распознавание диабета значительно облегчилось. Нельзя не подчеркнуть также, что смертность от сахарной болезни значительно понизилась со времени введения в терапевтическую практику инсулина. В СССР смертность от диабета, а также количество тяжелых случаев этой болезни, сопровождающихся потерей трудоспособности, за последние годы резко понизились. Это стоит в связи с введением постоянного врачебного наблюдения за диабетиками и их родственниками во всех районных амбулаториях и здравпунктах на производствах, в связи с широким развитием сети диетстоловых, а также с общим повышением культурности и улучшением материально-бытового положения трудящихся масс.

В числе предрасполагающих причин важнейшую роль играют наследственные моменты. По Наунину наследственный диабет встречается в 20—30% случаев, по Ноордену—в 18,5%, по Фромгольду—в 40% (на 300 случаев). По Таннгаузеру эти цифры должны быть еще выше в отношении случаев диабета несомненно эндогенного происхождения. По Менделю диабет может (но не всегда обязательно должен) наследоваться. Диабет по Гансену при этом может наследоваться как по доминантному, так и по рецессивному признаку.

Обращает на себя внимание сравнительно частое распространение в семьях диабетиков случаев ожирения. Довольно часты также случаи совместного существования ожирения и диабета. По Фрериксу оно встречается в 15% случаев, по Ноордену—в 22%, по Зеегену—в 30% и по Бушару—даже в 40% случаев. По мнению одних авторов связь между диабетом и ожирением заключается в близких по характеру расстройствах эндокринно-вегетативной системы, лежащих в основе возникновения этих болезней обмена. По мнению других связь между этими двумя заболеваниями заключается, возможно, также и в том, что под влиянием обильного питания наступает «утомление» печени и в результате наряду с ожирением появляется «липогенный» диабет (Таннгаузер). По Кишу, Аллену и Жослину обильное питание ведет к сахарному диабету, с одной стороны, в связи с постоянным избытком вводимых углеводов, что утомляет и истощает островковый аппарат, а с другой стороны,—в связи с чрезмерным введением белков и жиров, для полного сгорания которых необходимо образование постоянно большого количества гликогена. Однако Ноорден вполне справедливо полагает, что хотя избыточное питание и может «пробудить» диабет, тем не менее необходимым условием для этого является наличие приобретенной или врожденной неполноценности инсулярного аппарата.

Наряду со случаями диабета, сочетающимися с ожирением, известны также случаи, когда диабет развивается после длительного голодания (Гоппе-Зейлер, Лихвиц). Эти относительно редкие случаи по Таннгаузеру объясняются атрофией всех эндокринных органов, которая вызывается продолжительным голоданием (случаи диабета бродяг, диабета в период военного и послевоенно гоголода).

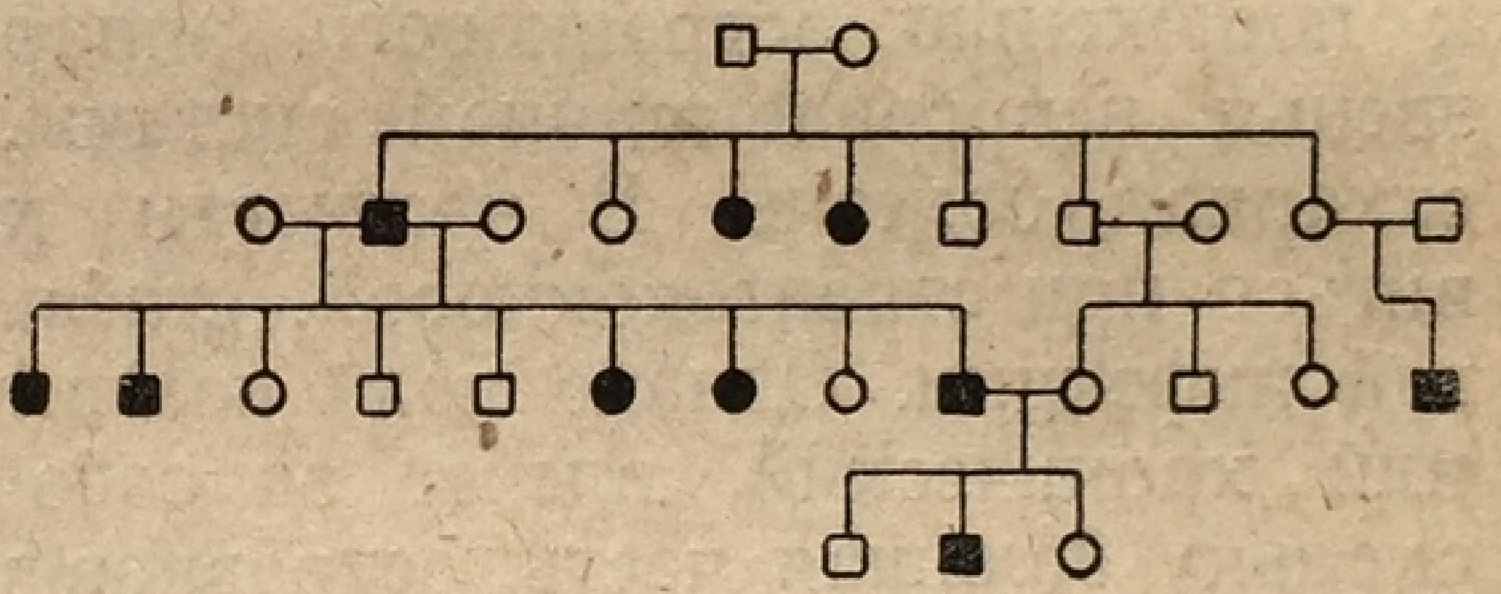


Рис. 248. Наследование диабета.

На связь диабета с артритизмом указывал еще Шарко, а Проут и Дакворт подчеркивали даже этиологическую связь этих заболеваний. Ноорден приводит статистические данные, из которых следует, что из 6 000 диабетиков 3,8% болели одновременно подагрой. Французские клиницисты (Бушарда и др.) отмечают, что подагра, присоединяющаяся к диабету, ухудшает течение болезни и ее прогноз.

У диабетиков наблюдаются также различные расстройства эндокринного аппарата. Сравнительно часто встречаются у них расстройства функций щитовидной железы (гипертиреозы), заболевания гипофиза, надпочечников, снижение деятельности половых желез и др. По Ноордену из 1 000 диабетиков базедовой болезнью страдало лишь 6 человек, по Затлеру это сочетание встречается в 3% случаев диабета, по нашему мнению эта цифра должна еще более возрасти, если учитывать явления гипертиреоза, а не только резко выраженные формы расстройства в деятельности щитовидной железы. При заболеваниях, связанных с гиперплазией и гиперфункцией надпочечников (опухоли надпочечников, опухоли гипофиза, ведущие к избыточному отделению интерренального гормона—гирсутизм, болезнь Кук—Аперт—Галлэ, болезнь Кэшинга), нередко наряду с другими клиническими симптомами имеют место также гипергликемия и гликозурия. С другой стороны, поражение гипофиза, ведущее к развитию акромегалии, влечет за собой как правило появление гипергликемии и гликозурии.

Наряду с этим еще Парви отметил связь болезней нервной системы, особенно сопровождающихся нарушениями функции мозговых центров с развитием диабета. По Лаббэ наиболее диабетогенными являются поражения, затрагивающие дно IV желудочка и мозжечкового червячка, т. е. область, где Камюс и Русси описали центр гликозурии (часть мозга между воронкой и зрительными буграми).

Что касается поджелудочной железы, то в настоящее время с помощью новейших анатомо-гистологических исследований в большинстве случаев диабета удалось, как отмечает Таннгаузер, доказать поражение островкового аппарата. По Ноордену это поражение наблюдается почти в 96% всех случаев. Вейксельбаум различает при этом три анатомических формы островковых изменений: 1) склероз и атрофию островков—главным образом, в связи с заболеваниями сосудов, воспалительными изменениями в окружности поджелудочной железы, острым и хроническим панкреатитом, преходящими воспалениями поджелудочной железы инфекционного характера; 2) гиалиновое перерождение островков (причина большей частью неясна); иногда оно сочетается также с изменениями сосудов; 3) водяночное (гидропическое) перерождение островков—состояние, встречающееся особенно часто при юношеском диабете и при всех остро протекающих случаях диабета. Иногда находят вместе гиалиновое и гидропическое перерождение. По Аллену гидропическое перерождение появляется также вследствие перегрузки островкового аппарата, например углеводами при перекармливании и т. п.

Роль инфекции в этиологии диабета нередко недооценивается (М. Лаббэ). Между тем, часто гнездящийся в организме инфекционный очаг может явиться источником для проникновения гематогенным или иным путем бактерии или токсинов в поджелудочную железу и повести к поражению островкового аппарата или поразить соответствующие звенья невроэндокринной системы, в результате чего может развиться сахарная болезнь. В частности хронический панкреатит может развиться при стрептококковой, стафилококковой, диплококковой или другой инфекции. Однако надо помнить, что не всякий панкреатит, острый или хронический, влечет за собой обязательно развитие диабета, поскольку большая часть островкового аппарата может остаться незатронутой и функционально полноценной. При кишечных инфекциях, болезнях желчных путей и пузыря микробы нередко проходят через ductus Wirsungianus и могут вызвать панкреатит с последующим диабетом. Причиной диабета может быть как острая, так и хроническая инфекция—грипп, сепсис, малярия, брюшной тиф и др. (Золотарева). Сравнительно часто сахарный диабет развивается после свинки (Шерешевский, Лаббэ, Таннгаузер). Шней, Троллер, Лемонье, Пинар указывают также на значение сифилиса в этиологии диабета, в частности врожденного, во вторичном и третичном периодах. По мнению Лаббэ туберкулез, наоборот, не имеет особого значения.

Физические травмы, общие или местные, в области черепа влекут за собой тоже нередко появление диабета. По Лепину 5% диабетиков согласно анамнезу явились жертвой травмы, а по данным Кантани даже 10% случаев. Кауш и Лаббэ, наоборот, отмечают сравнительно редкие случаи травматического диабета. Описаны острые формы сахарного диабета, которые развились в течение 1—3—6 дней после ранения, а также случаи, где диабет обнаруживался значительно позднее, спустя несколько месяцев после получения травмы. Известны также случаи развития диабета под влиянием лишь одной психической травмы. Лаббэ не придает большого значения психическим травмам в этиологии диабета. Однако Кантани отмечает наличие психической травмы в анамнезе у больных сахарной болезнью приблизительно в 3,7% случаев. Согласно повседневным клиническим наблюдениям как физические, так и психические травмы могут, несомненно, играть роль самостоятельного этиологического фактора в развитии диабета. Однако при этом не исключена возможность, что они в ряде случаев являются лишь моментами, выявляющими скрытый диабет, служа толчком к ухудшению течения болезни в дальнейшем.

Патологоанатомические изменения при сахарной болезни находят, главным образом, в различных отделах нервной системы, в эндокринных органах (поджелудочная железа, щитовидная железа, надпочечники, гипофиз и др.), в печени и в почках. В поджелудочной железе, помимо различных видов атрофии и перерождения островкового аппарата, находят также аплазию артерии, жировую инфильтрацию, склероз, обильное разрастание жировой и соединительной ткани, которая сдавливает дольки железы. Нередко диабет развивается на фоне общего артериосклероза и вызываемых им тяжелых расстройств как в поджелудочной железе, так и в других звеньях невро-эндокринной системы. Печень у диабетиков вследствие хронического застоя обычно увеличена и часто подвергается жировому перерождению. При этом зачастую в клетках печени гликогена не содержится. Известны случаи одновременного цирроза печени и поджелудочной железы. Накопление пигмента в тканях и коже является результатом нарушения функциональной способности клеток печени превращать кровяной пигмент в желчный («бронзовый диабет»). В почках при сахарном диабете также нередко находят явления гипертрофии клеточных элементов, гликогенную инфильтрацию и гиалиновое перерождение.

Следует особо подчеркнуть, что среди разного рода опухолей поджелудочной железы, приводящих нередко к развитию сахарного диабета, встречаются иногда особого рода аденомы, которые по своему строению напоминают лангергансовы островки и происходят, вероятно, из них. Это так называемые «островковые аденомы» — «Inseladenom» (Ролле, Присель). Кроме того, описаны случаи диффузной пролиферации островкового аппарата — «adenomatosis insularia» (Ланг). В подобных случаях может иметь место гиперпродукция инсулина и развиться синдром гиперинсулинемии.

Симптоматология

Вне зависимости от причины, вызвавшей нарушение углеводного обмена и приведшей к возникновению сахарной болезни, основным симптомом всегда является накопление сахара в крови и тканях. Все формы диабета независимо от их характера и течения сопровождаются неизменно гипергликемией и гиперглицистией. Для гиперинсулинемии же характерна, наоборот, гипогликемия (содержание сахара в крови на уровне 50—80 мг%) и гипоглицистия. Содержание сахара в крови у здоровых людей натощак колеблется между 0,07—0,11%. В более пожилом возрасте отмечаются обычно несколько более высокие цифры содержания сахара в крови, что по Нейбауеру зависит от состояния почек. Для определения концентрации сахара в крови было разработано большое количество различных методов (Бертран, Льюис и Бенедикт, Флатау и др.), но лучшим из них в новейшее время наряду с методикой Банга признан метод Хагедорна и Иенсена. Метод этот основан на превращении сахаром красной кровяной соли в желтую в щелочной среде. Не восстановленная красная кровяная соль определяется иодометрически. По количеству восстановленной красной кровяной соли при посредстве особой таблицы вычисляется количество сахара. Для данной методики требуется лишь 0,1 см³ крови. Обычно для контроля при этом проводятся два параллельных определения.

Относительно небольшие колебания концентрации сахара в крови в норме стоят в связи с чрезвычайно тонким механизмом невро-эндокринной регуляции. Одну часть ее составляют нервные проводящие пути, проходящие по продолговатому и спинному мозгу, затем по волокнам симпатического ствола к чревным нервам, чтобы проникнуть далее к обоим надпочечникам, откуда вместе с кровеносными сосудами они направляются в паренхиму печени. Подобные же вегетативные волокна идут к поджелудочной железе и непосредственно к печени. Большая роль в процессах сахарорегуляции, как выше уже было отмечено, принадлежит гуморальным влияниям. В частности при увеличении содержания сахара в крови у здоровых людей предполагается автоматическое увеличение секреции поджелудочной железой инсулина, а при понижении—наоборот, повышение секреции адреналина. До сих пор еще мало изучена, несомненно, значительная роль других эндокринных желез, в частности гипофиза, продуцирующего гормоны: панкреатропный (инсулиногенный), контринсулярный (диабетогенный) и др. Повышение содержания сахара в крови у здоровых людей по Поллаку ведет при посредстве секреции инсулина к отложению гликогена, в результате чего уровень содержания сахара в крови автоматически возвращается к норме. По Пфлюгеру имеется также связь между потребностью мышц в глюкозе и запасами гликогена в печени. В общем же, как справедливо отмечает Таннгаузер, мы не можем в настоящее время указать достаточно определенно, как и в каком хронологическом порядке работают все части сложного механизма регуляции сахара в крови. На данном примере мы видим, однако, как тесна связь в организме между нервной регуляцией и продукцией инкретов.

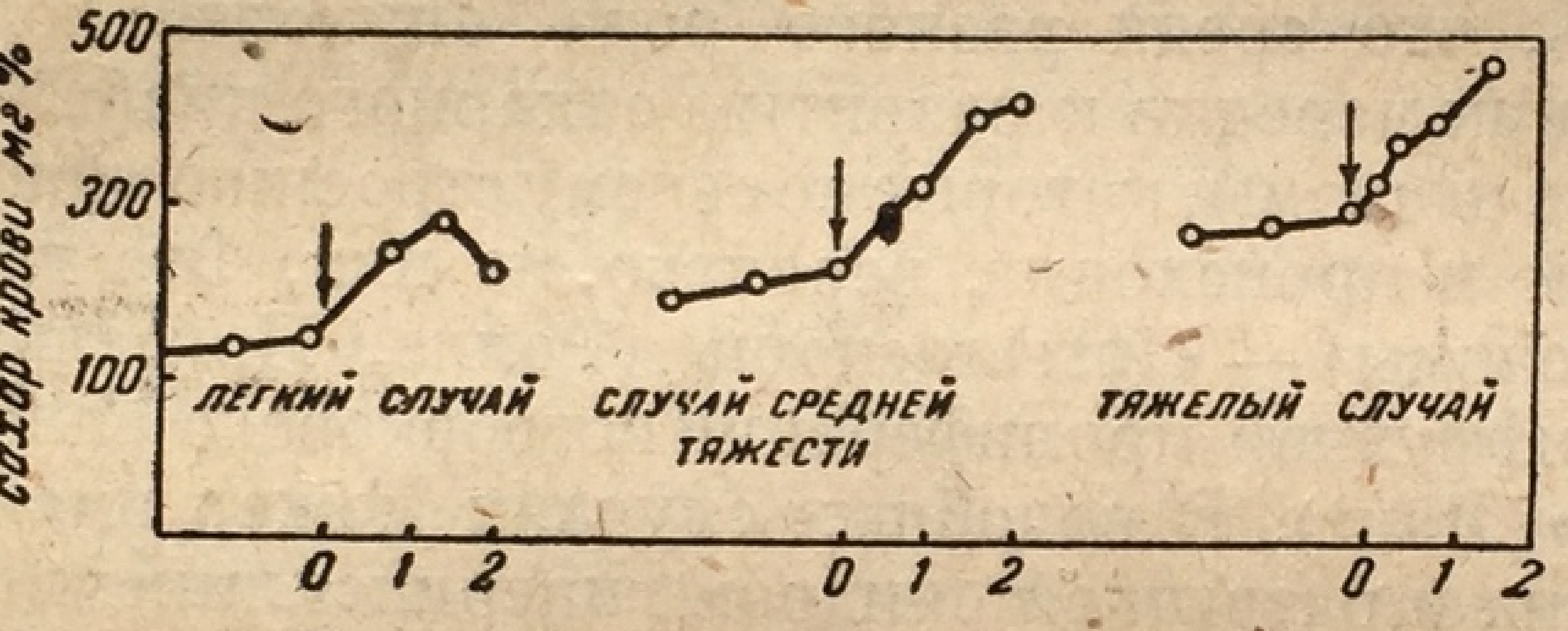


Рис. 249. Нагрузка глюкозой.

Содержание сахара в крови у диабетиков достигает зачастую цифры 0,2% и выше. Особенно ярко различие в содержании сахара в крови у здоровых и больных выступает после приема с пищей углеводов; в то время как у здоровых концентрация сахара в крови временно незначительно увеличивается, чтобы через 1—1½ часа притти к норме, у диабетиков, наоборот, содержание сахара в крови увеличивается значительно и держится на высоких цифрах продолжительное время, лишь постепенно и медленно снижаясь. Кривая подъема концентрации сахара в крови образует округлую вершину и отлогий склон (так называемое «плато» сахарной кривой диабетиков). Это различие в концентрации сахара в крови у диабетиков при нагрузке углеводами используется для целей функциональной диагностики, особенно в случаях латентного, скрытого диабета, когда уровень содержания сахара в крови не всегда бывает выше нормы. Ноорденом, Франком, Тахау и главным образом Розенбергом было проведено большое количество исследований подобного рода и была разработана стандартная техника проведения этой пробы (так называемая алиментарная гипергликемия).

Проводится гликемическая проба следующим образом: утром натощак у больного берется кровь из пальца для определения количества сахара, затем дается per os 100—50 г глюкозы (в некоторых случаях—простой сахар) и через каждые ½—¼ часа в течение 2½—3 часов берется повторно кровь для исследования концентрации сахара. В зависимости от количества введенных углеводов и скорости их всасывания наблюдаются индивидуальные различия как в высоте, так и в ходе сахарной кривой. У здоровых людей она обычно имеет более или менее типичную форму, степень же отклонения от нее сахарной кривой у диабетиков стоит часто в прямой зависимости от тяжести случая, а потому ей можно придавать также и прогностическое значение.

В некоторых случаях проводится двойная нагрузка сахаром, причем вторая порция сахара дается больному через 1—2 часа, на высоте подъема кривой. В норме дальнейшего повышения гипергликемии не происходит. Этот так называемый эффект Штауба является характерным проявлением ауторегуляции углеводного обмена.

При пробе с нагрузкой сахаром в состоянии гиперинсулинемии обычно получают кривую, лежащую на весьма низком уровне (0,05—

0,12%) с незначительным подъемом вначале, быстро затем снижающимся до уровня ниже исходной цифры. Это указывает на наличие мощного инсулярного аппарата, который реагирует на повышение сахара в крови в связи с нагрузкой избыточным отделением инсулина в кровь, вызывающим резкое снижение процента содержания сахара в крови.

В последнее время разработана также весьма интересная проба непосредственной характеристики инсулярного зеркала в крови (Бругш, Лондон, Фальта и др.). Проба эта основана на том, что кровь человека или животного при введении белым мышам снижает уровень сахара в крови в зависимости, главным образом, от количества содержащегося в ней инсулина. Эта проба показательна как для случаев сахарного диабета, так и для случаев гиперинсулинемии.

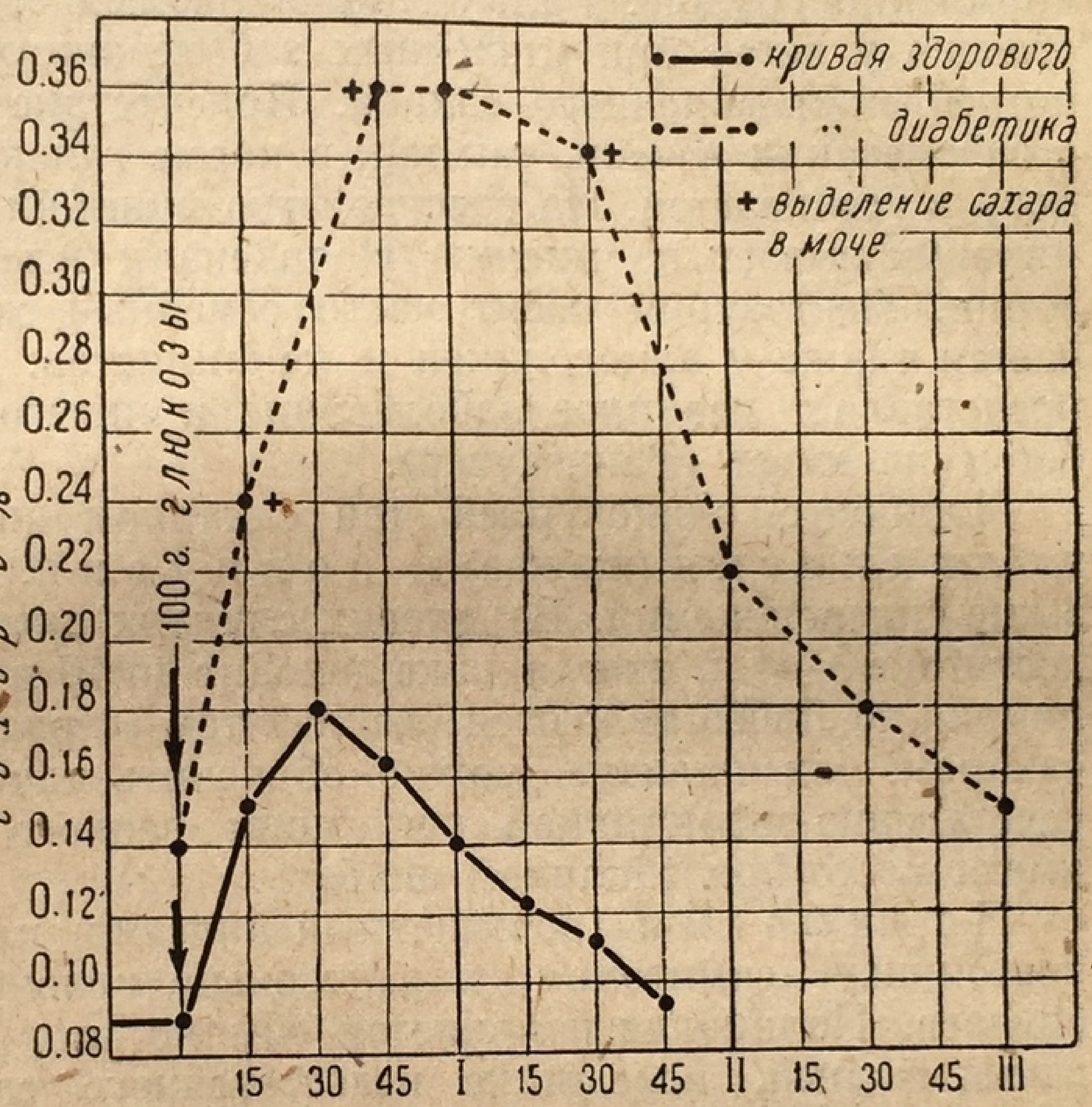


Рис. 250. Проба на алиментарную гипергликемию.

Как показали исследования Морица, Лонштейна и др., в моче здоровых людей при обычном питании всегда удается — при помощи специальных методов исследования — обнаружить следы углеводов в количестве 0,01—0,1%. Таннгаузер и Елена Пфитцер (1913) впервые поставили вопрос о том, при какой концентрации сахара в крови последний начинает переходить в мочу. В дальнейшем Ноорден и Изаак на основании многочисленных исследований установили приблизительный предел выносливости здоровых людей по отношению к различным видам сахаров (так называемый предел ассимиляции): для виноградного сахара 150—180 г, для тростникового 150—200 г, для фруктового 120—150 г, для молочного—120 г, для галактозы—20 г. Предел выносливости бывает ниже всего натощак и зависит также от предыдущего питания; в частности он больше, если предшествовало значительное ограничение приема углеводов. Поврежденные почки не всегда реагируют соответствующим повышенным выведением сахара при повышенном его содержании в крови.

Гликозурия представляет собой один из основных и характерных симптомов сахарной болезни. Содержание виноградного сахара в моче диабетиков обусловливает также и *высокий удельный вес* ее. Гликозурия обычно тем обильнее, чем выше гипергликемия, хотя здесь и нет, как указано было, прямого параллелизма. Нередко больные сахарной болезнью выводят с мочой 200—400 г, а иногда и 1000 г глюкозы за сутки. Гликозурия, так же как и гипергликемия, даже у одного и того же больного в различные периоды болезни в зависимости от диеты (особенно от количества вводимых углеводов) весьма различна, нередко (особенно в легких случаях) вовсе исчезает на более или менее длительное время. Однако судить о тяжести диабета по процентному содержанию сахара в отдельных порциях мочи больного нельзя, но при помощи определения сахара в суточном количестве мочи можно вычислить количество выделенного с мочой сахара за сутки, что при учете количества вводимых углеводов и сахарной ценности пищи дает важные данные для сравнения, необходимого врачу при наблюдении за течением болезни у диабетика.

Помимо гликозурии, надо иметь в виду также случаи, когда в моче появляются и другие виды сахаров. К числу последних относится левулеза, лактоза, галактоза и др.

Левулезурию по Изааку можно объяснить нарушением равновесия при образовании гликогена. Лактозурия встречается у беременных и при кормлении грудью. Галактозурия наблюдается очень редко, преимущественно у детей при кишечных заболеваниях и болезнях печени, после потребления молочного сахара. Присутствие галактозы в моче говорит о заболевании печени, так как в норме галактоза подвергается метаморфозу и усваивается. На расстройство функции печени, а нередко и кишечника указывает по мнению Ноордена и Александера появление пентозурии. Пентозурия носит часто семейный характер, временами встречается также у алкоголиков и кокаинистов. Пентозурия сама по себе представляет невинное заболевание и ничего общего с сахарным диабетом не имеет (Таннгаузер).

Наряду с гликозурией при сахарном диабете наблюдаются также полидипсия (жажда) и полиурия. Они обычно тем выше, чем выше гипергликемия. Во многих случаях суточный диурез у диабетиков достигает 3—4 л, иногда даже доходит до 10 л и более. Полидипсия и полиурия по Лаббэ являются результатом «страдания тканей», насыщенных сахаром. Их наличие можно объяснить также нарушением механизма вегетативно-эндокринной регуляции водного обмена, которое может иметь место при сахарном диабете.

Полифагия (повышенный аппетит) при диабете является почти постоянным симптомом, характерным, главным образом, для тяжелых случаев. Полифагия появляется обычно вторично, как результат голодания тканей, вследствие недостаточного сгорания углеводов. Часто она превращается у диабетиков в настоящую фагоманию («боязнь отощать»), которая заставляет больных, во вред себе, нарушать предписания врачей о необходимости соблюдения строгой диеты. Врач обязан, проявляя максимальную чуткость и необходимый такт, настойчиво добиваться перевоспитания больного.

Повышенный аппетит к богатой углеводами пище и к сладостям весьма характерен также для состояния гиперинсулинемии. Больные съедают баснословные количества сладостей и быстро полнеют. Объясняется это потребностью организма в углеводах, так как при недостаточном введении углеводов у больного наступает обморочное состояние, дрожь и прочие симптомы, характерные для гипогликемического шока.

Временное или длительное нарушение азотистого обмена почти всегда сопровождает диабет, особенно в тяжелых случаях. Клинически оно проявляется похуданием и общей мышечной слабостью. Обычно нарушение азотистого обмена сопровождается потерей азота и протекает наряду с ацидозом.

Ацидоз при диабете является частым осложнением, встречаясь особенно в тяжелых случаях, протекающих с пониженным питанием. Ацидоз (кетоз) очень опасен, так как ведет к самоотравлению организма, в результате чего появляется диабетическая кома (coma diabeticum). Иногда он проявляется внезапно, вплоть до неожиданного развития комы. В других же случаях ацидоз развивается постепенно. У больных он обнаруживается часто по особому плодовому запаху («запах моченых яблок»), ощущаемому в комнате, где помещается больной, который вызывается выдыханием ацетона.

К числу клинических признаков ацидоза относятся прежде всего характерная общая слабость и недомогание, а также нарастающая психическая депрессия. Наряду с быстрой утомляемостью и резкой потерей трудоспособности наблюдаются общее похудание и отеки, выраженные у больных в разной степени в зависимости от тяжести ацидоза. Температура и пульс нередко остаются без изменений. Больные часто ощущают тяжесть в голове и головокружения. Наблюдается необычайная вялость и значительное ухудшение памяти. По образному выражению Лаббэ получается впечатление, что разум у таких больных как бы затянут вуалью. Во многих случаях развивается сонливость, которая все более и более прогрессирует; в других же случаях, особенно вначале, отмечаются бессонница и возбужденное состояние. Нередко наблюдаются приступы эпилептоидных судорог, местные или общие конвульсии с потерей сознания, особенно в прекоматозном и коматозном состоянии. Наблюдаются также расстройства зрения в виде ощущения застланности туманом или временной его потери.

Вместо обычной при диабете полифагии при ацидозе развивается анорексия. Потеря аппетита весьма симптоматична для прекоматозного состояния. При этом ощущается очень большая жажда и развивается большая сухость кожи, слизистых рта и языка. Наблюдаются также поносы и резкие боли в животе, особенно в подложечной области. Дыхание делается глубоким, большим. Развивается одышка, описанная Куссмаулем. Этот тип дыхания, характеризующийся глубоким шумным вдохом с наступающим после короткой паузы усиленным выдохом, типичен для истинной диабетической комы и является следствием общего ацидоза.

Кетоновые тела при ацидозе обнаруживаются как в крови, так и в моче. Концентрация их в моче во много раз больше, чем в крови. Впервые присутствие β-оксимасляной кислоты в крови при ацидозе открыл Минковский. Наряду с ней вскоре было установлено также присутствие ацетоуксусной кислоты. Нейбауер и Дакин показали, что β-оксимасляная и ацетоуксусная кислоты переходят друг в друга.

Главным источником образования кетоновых тел, как показал Магнус-Леви, являются жиры. Распад жирных кислот приводит к образованию β-оксимасляной кислоты. 100 г нейтрального жира могут привести к образованию 36 г β-оксимасляной кислоты. По исследованиям Дакина, Эмбдена, Саломона и Шмидта, Бера и Блюма, Таннгаузера и Марковича лишь лейцин и циклические аминокислоты как продукты распада белков имеют значение для образования β-оксимасляной кислоты. Таким образом, белки являются источником образования кетоновых тел лишь при содержании в них лейцина, фенилаланина и тирозина. Из 100 г белка по данным Магнус-Леви может выделиться 30—40 г кетоновых тел. По Розенфельду причиной образования кетоновых тел является недостаточное накопление печенью гликогена.

Ацидоз при диабете является вторичным явлением, именно осложнением, стоящим в связи с нарушением жирового и белкового обмена вследствие неусвоения углеводов. Эмбден, Изаак, Шаффер указывают на экспериментально проверенное антикетогенное действие углеводов. По приблизительному подсчету Шаффера и Вудиета для расщепления 1,4—2,5 г жира должен быть одновременно сожжен 1 г глюкозы. Следует иметь в виду, что антикетогенным фактором является не только глюкоза, но также пищевой белок (около 58%) и жир (около 10%) соответственно содержанию в нем глицерина.

Присутствие ацетона в моче (ацетонурия) сравнительно легко и быстро определяется посредством реакции Либена или Легаля. В норме ацетон обнаруживается лишь в виде следов, в патологических же случаях—при ацидозе—он выделяется с мочой в количестве от 0,1—1,0 до нескольких граммов в день. Выделение ацетоуксусной кислоты с мочой (диацетурия) указывает всегда на более тяжелую форму ацидоза. Ацетоуксусная кислота определяется реакцией Герхарда, Легаля и Гупперт-Мессингера. β-оксимасляная кислота выделяется с мочой лишь в тяжелых случаях диабета и при coma diabeticum. Количество ее достигает 30—50 г в день, а иногда 100 г и более.

Общее количество выделенных ацетоновых тел определяется по методу ван-Слайка. Таннгаузер наблюдал суточное выделение ацетоновых тел свыше 25 г лишь при наступившей коме. Правильное клиническое наблюдение за течением болезни у диабетиков при наличии ацидоза требует количественного определения всех кетоновых тел. Нет сомнения в том, что оно так же важно, как и наблюдение за изменением количества сахара, выделяемого больными с мочой за сутки.

При образовании кетоновых тел в организме благодаря весьма сложному сочетанию ряда биохимических процессов наблюдается компенсация ненормально накопляющегося количества кислот. Это достигается по Таннгаузеру: 1) повышением выделения углекислоты и связанным с этим освобождением щелочей, 2) аммиаком, который берется из синтеза мочевины, 3) буферным действием различных составных частей крови. Следствие этой компенсации, которое в большинстве случаев предупреждает наступление настоящей кислой реакции крови, в физико-химическом смысле заключается: 1) в понижении способности крови связывать углекислоту, 2) в понижении щелочного резерва (гипокапния), 3) в повышенном напряжении углекислоты в альвеолярном воздухе и 4) в изменении активной реакции крови, но последнее только в самых тяжелых случаях. Недаром pH кровяной плазмы лишь при смертельной коме доходит до цифр 7,1—7,05 и ниже, не поддаваясь весьма долго, даже при тяжелом ацидозе, каким-либо изменениям против нормы (7,31—7,37), в то время как резервная щелочность значительно изменяется в зависимости от степени ацидоза. Так, в норме в 100 объемах плазмы титрованием определяется 50—60 объемов углекислоты; при относительно легком ацидозе у диабетиков углекислота понижается до 40 объемов и до 30 при тяжелом, ниже 30 объемов следует уже опасаться комы. По Лаббэ определение резервной щелочи при ацидозе имеет прогностическое значение. Так же важно измерение напряжения угольной кислоты в альвеолярном воздухе, которое при ацидозе обычно понижается, доходя до 32—28—25 мм ртути (норма 38—45 мм).

Нарушение азотистого обмена при диабете обнаруживается по наличию в моче повышенного содержания аммиака, доходящего до нескольких граммов в суточной моче больного (в норме выделяется лишь 0,5—1 г аммиака в день). Наряду с аммониурией наблюдается повышенное отношение азота аммиака к общему азоту мочи, достигающее 20—25% и выше (в норме 5—6%); повышается также коэфициент неполного образования мочевины, равняясь 15—30% (в норме он колеблется в пределах 4—7%). Согласно данным Лаббэ и Бита повышенное содержание в моче аминокислот также указывает на ацидоз: в норме оно составляет 0,05—0,35 г, при ацидозе суточное выделение обычно равняется 0,5—2,6 г. Отношение азота аминокислот к общему азоту доходит при ацидозе до 8—12%, в норме же не превышает 3,5%. При этом обычно повышается и выделение коллоидного азота с мочой, доходя до 3—7% (норма 1,5%). При исследовании крови обнаруживается также повышенное содержание аминокислот и остаточного азота.

В крови диабетиков часто наблюдается повышенное содержание жира, холестерина, холестериновых эфиров и лецитина. Липемия и липоидемия нередко нарастают параллельно тяжести диабета. В крови в норме содержится около 1% жира, при диабете по Штадельману, Фишеру и др. количество жира в крови увеличивается в 3—6 раз и более. Увеличение содержания жира в крови диабетиков объясняется переносом его с периферии в печень, где осуществляется его превращение. Мобилизация жира на периферии и поступление его в печень идет параллельно исчезновению из нее гликогена, при этом на месте исчезнувшего гликогена отлагается жир. Как только в печени вновь начинает увеличиваться содержание гликогена, липемия исчезает. Мобилизация жира на периферии и переход его в печень наряду с исчезновением гликогена из печени и повышением содержания глюкозы в крови связаны по новейшим данным (Степпун и др.) с действием регулирующего жировой обмен (диабетогенного) гормона передней доли гипофиза. Противоположным ему действием обладает инсулин, вызывающий исчезновение липемии, гипергликемии и гиперацетонемии наряду с понижением содержания жира в печени и накоплением в ней гликогена. Деятельность же инсулярного аппарата поджелудочной железы стимулирует в свою очередь другой гормон передней доли гипофиза—панкреатропный.

Таким образом, весьма сложные расстройства невро-эндокринной регуляции организма вызывают синдром сахарного диабета, характеризующегося глубоким нарушением обмена веществ. Расстройство углеводного обмена, выражающееся в основном в недостаточном или полном отсутствии усвоения углеводов, принимаемых с пищей, является ведущим при сахарной болезни.

Одновременно нарушается белковый и жировой обмен, появляется гиперацетонемия, нарастающая параллельно тяжести случая. Симптоматология сахарного диабета характеризуется, следовательно, рядом клинических признаков и данными специальных лабораторных исследований, которые бывают различны в зависимости от тяжести случая, характера и степени нарушения обмена веществ.

Клиника

Сахарный диабет протекает весьма разнообразно. Сюда относятся случаи легкой, небольшой и непостоянной гликозурии и гипергликемии вплоть до тяжелых случаев, сопровождающихся ацидозом с возможным исходом в кому, протекающих с явлениями резкого истощения и многообразными осложнениями. Очень часто больные сахарным диабетом поступают под наблюдение врача, когда у них уже более или менее резко выражены основные симптомы болезни: жажда, полиурия, похудание и др. При исследовании мочи у таких больных обычно сразу же устанавливают присутствие в ней в том или ином проценте виноградного сахара, а в крови (натощак) обнаруживают гипергликемию. В таких случаях распознавание диабета не представляет ничего сложного. Иначе обстоит дело с начальными формами расстройства углеводного обмена, когда налицо нет всех характерных для диабета симптомов, а между тем болезнь в скрытом виде существует, проявляясь в течение более или менее длительного времени лишь случайно в виде гликозурии. Такие скрытые формы нарушений углеводного обмена получили названия: предиабета (Маранон, Бухштаб), парадиабета (Лаббэ, Ловцкий), латентной формы диабета (Эскудеро). Скрытую форму сахарного диабета удается диагносцировать лишь при помощи исследования гликемической кривой после нагрузки сахаром. При этой пробе типичным для диабета является, как известно, наличие горизонтальной вершины сахарной кривой в пределах высоких цифр и слабо выраженная наклонность ее к снижению в течение двух часов исследования. Скрытый, так называемый латентный, диабет нередко встречается у лиц с диабетической наследственностью. В основе развития латентного диабета в большинстве случаев лежит функциональная недостаточность поджелудочной железы. В ряде случаев латентный диабет представляет собой лишь первую стадию истинной сахарной болезни. Нередко к превращению скрытого диабета в открытую форму может повести по Умберу «любая болезнь, любая вредность». В частности, повышенное потребление сахара такими больными в течение более или менее длительного срока влечет за собой появление явной и стойкой гликозурии. В связи с этим представляется чрезвычайно важным проведение систематического наблюдения: исследование мочи на содержание сахара, определение сахара в крови и проведение проб с нагрузкой сахаром у лиц с отягощенной диабетической наследственностью, в частности у родственников больных, страдающих сахарной болезнью, на предмет раннего определения у них наклонности к развитию сахарного диабета и симптомов скрытого диабета. Это особенно важно, так как в положительных случаях назначение ограничительной диеты имеет большое профилактическое значение.

По характеру физиологических расстройств и течению болезни издавна различают два основных клинических типа сахарной болезни: диабет, протекающий без нарушения питания, так называемый жирный, или артритический (diabéte gras), и диабет, сопровождающийся понижением питания, нарушением азотистого обмена, с выраженной наклонностью к ацидозу, так называемый худой диабет (diabéte maigre).

Сахарный диабет, не сопровождающийся понижением питания, протекает сравнительно легко. В этих случаях начало заболевания часто остается незамеченным как для больного, так и для окружающих. К врачу больной обращается нередко по поводу различных осложнений основного заболевания, беспокоящих его, как фурункулез, экзема, гингивит и др., или по поводу таких симптомов, как полиурия, жажда, повышенный аппетит, импотенция и пр. При этом нередко при случайно произведенном исследовании мочи неожиданно для больного обнаруживается присутствие сахара. Проба с алиментарной гипергликемией и гликозурией обычно положительна. Хотя нарушение регуляции сахара в этих случаях носит стационарный характер, все же гликозурия под влиянием соответствующей диеты может исчезать на более или менее длительный период. Соблюдение больным назначенного в соответствии с установленной толерантностью больного к углеводам ограничительного диетического режима может обеспечить в подобных случаях хорошее самочувствие и сохранение трудоспособности в течение многих лет. В ряде случаев, однако, наступает ухудшение, которое обычно проявляется в виде вспышек, будучи связано нередко с той или иной интеркуррентной болезнью или нарушением диеты и режима.

Сахарный диабет, сопровождающийся похуданием и нарушением азотистого обмена (diabéte maigre), протекает значительно тяжелее. При этой форме сахарной болезни наряду с быстрым общим истощением, чувством недомогания и утомляемостью развиваются большая жажда, повышенный аппетит и полиурия. Анализ мочи как правило обнаруживает присутствие виноградного сахара, в крови определяется гипергликемия. В начале болезни путем рациональной диеты с ограниченным введением углеводов удается на время прекратить гликозурию и добиться уменьшения жажды, полифагии и полиурии. Усваивая углеводы пищи, вводимые в ограниченном количестве, больной начинает поправляться; отмечаются прибавка в весе и улучшение общего самочувствия. Однако излечения болезни в связи с этим не наступает. Течение ее носит волнообразный характер. Часто наблюдаются толчкообразно развивающиеся ухудшения в течении болезни. Гликозурия из преходящей делается постоянной, полностью не исчезая даже при голодании. Появляется ацетонурия. Нарушение регуляции сахара прогрессирует, развивающееся наряду с этим нарушение азотистого обмена делается совершенно очевидным, появляется ацидоз. В этой стадии развития сахарной болезни ацидоз является, в сущности, основным по тяжести симптомом, ведущим нередко к появлению предвестников диабетической комы или же непосредственно к внезапному развитию полной картины диабетической комы со смертельным исходом. Эти формы сахарного диабета помимо диететического лечения требуют обязательного применения инсулина. Открытие инсулина значительно облегчило прогноз тяжелых случаев диабета. При искусном его применении, наряду с диетой, удается не только предотвратить развитие коматозного состояния, но и поддерживать здоровье диабетика в удовлетворительном состоянии в течение долгого времени.

Наряду с описанными выше двумя формами сахарного диабета, резко отличающимися по тяжести, в клинике наблюдается также целый ряд промежуточных форм с медленным развитием болезни и возможным ее регрессом. Под влиянием инсулинотерапии, длительного соблюдения строгой диеты и соответствующего режима в этих случаях, даже при наличии гипергликемии и гликозурии, явления нарушения азотистого обмена и ацидоза, постепенно уменьшаясь, могут совершенно исчезнуть. Тем самым устраняется опасность коматозного состояния. Больной начинает вновь прибавлять в весе, отмечается также частичное или полное восстановление трудоспособности.

По связи сахарного диабета с тем или иным анатомическим и функциональным поражением различают панкреатический, печеночный, нервный, гипофизарный, щитовидный и другие виды диабета (Лаббэ), из которых лишь панкреатический диабет называют истинным диабетом, остальные же формы в отличие от панкреатического диабета носят нередко название гликозурий.

Нет сомнения, что при всяком диабете, равно как и при состоянии стойкой гиперинсулинемии, клиника которой еще весьма мало изучена, в той или иной степени нарушается функция поджелудочной железы, гормон которой—инсулин—участвует в регуляции сахара, содействуя усвоению глюкозы тканями и образованию запасов гликогена.

Однако далеко не всякий диабет можно называть панкреатическим диабетом, как это полагали раньше. К панкреатическому диабету следует отнести лишь те случаи диабета, в основе которых лежит первичное поражение поджелудочной железы (Лаббэ). В этом случае имеет место нарушение функции лангергансовых островков, и в ряде случаев отмечается также нарушение внешней секреции поджелудочной железы. Клинически наблюдаются развитие диабетического синдрома большей или меньшей тяжести и появление пищеварительных расстройств, характеризующихся иногда панкреатическими коликами, а также постоянно выраженной, хронической диспепсией. При этом вследствие недостаточного выделения панкреатического сока отмечается нарушение жирового и белкового пищеварения. В испражнениях обнаруживается также большое количество жира и мышечных волокон. Неусвоение пищи в связи с расстройствами процессов пищеварения, наряду с наличием у больного сахарной болезни, ведет обычно к особенно резко выраженной общей кахексии и появлению ацидоза.

Симптомы сахарного диабета часто наблюдаются также при акромегалии. Как показали клинические наблюдения, особенно за последние годы, они встречаются также и при других расстройствах функции гипофиза. Явления сахарного диабета при акромегалии обычно развиваются вторично, когда акромегалия у больного выражена более или менее определенно. В иных случаях гликозурия устанавливается уже с самого начала заболевания. По данным Мари в половине случаев акромегалии отмечается гликозурия. Сахарный диабет при акромегалии часто протекает очень легко, однако встречаются случаи, когда имеет место понижение питания больного, нарушение азотистого обмена, ацидоз и дело доходит до комы. Такое состояние развивается по преимуществу в поздней стадии акромегалии, когда болезнь уже зашла далеко и гипофиз представляется резко измененным.

По мнению Леба гликозурия при акромегалии зависит не от непосредственного расстройства функции гипофиза опухолью, а от давления, производимого растущей опухолью на соседние части основания мозга и, возможно, на tuber cinereum, где помещается гликогенетический центр. С другой стороны, ряд авторов (Борхардт, Клод и Бодуэн, Гарвей, Кэшинг, Гетч и Якобсон) утверждает, что имеющая место гиперфункция гипофиза ведет к развитию гипофизарного сахарного диабета. По мнению Степпуна в большинстве случаев сахарного диабета причиной его возникновения является избыточная гормональная деятельность передней доли гипофиза. Всякое повышение содержания глюкозы в крови и уменьшение запасов гликогена в печени, на место которого из периферии как правило притекает жир, происходит, как показали опыты, под действием жирового (диабетогенного или контринсулярного) гормона передней доли гипофиза. Если при этом противоположное действие инсулина оказывается недостаточным, в результате развивается расстройство регуляции сахара—сахарная болезнь. Чрезвычайно убедительны опыты Гуссея, показавшие, что после удаления гипофиза у животных, страдавших экспериментальным диабетом, гликозурия и гипергликемия исчезали. Объясняется это тем, что после удаления поджелудочной железы диабетогенное действие передней доли гипофиза освободилось от имеющего место в норме тормоза в виде противоположного действия инсулина. Однако, когда вслед за тем был удален гипофиз, прекращение выделения диабетогенного (жирового) гормона привело к освобождению организма от мобилизации жира с периферии и переноса его в печень; благодаря этому в печени перестали уменьшаться запасы гликогена и содержание сахара в крови понизилось.

В клинике встречаются также случаи так называемого нервного диабета, стоящего в связи с поражениями головного мозга или периферической нервной системы (Шифф и Пави). К этой же группе относятся случаи травматического диабета.

Дюрэ, в частности, показал, что при commotio cerebri часто наблюдается кровоизлияние в дно IV желудочка, вслед за чем нередко появляется симптомокомплекс сахарного диабета.

Расстройство функции щитовидной железы по Лорану сопровождает все формы диабета. В действительности же не во всех случаях диабета мы клинически можем отметить это расстройство. Иногда гликозурия наблюдается при явлениях резко выраженной базедовой болезни, что позволяет некоторым авторам эту форму выделять под названием щитовидного диабета. При этом, наряду с явлениями гипергликемии и гликозурии наблюдаются также тахикардия, потливость, тремор, диарея, повышенное выделение азота с мочой и развитие ацидоза. В этих случаях наилучший эффект дает комбинированная терапия: диета, инсулин и малые дозы иода, что, как известно, весьма благотворно действует на уменьшение базедовических явлений.

Учитывая выдающуюся роль печени в процессах гликогенеза, Лаббэ и Бушаж подробно разработали вопрос о функциональных расстройствах печени, влекущих за собой расстройство регуляции сахара и развитие особой клинической формы *печеночного диабета*. Сюда относятся: 1) случаи гликозурии в связи с нарушением регуляторной функции сахара печени при циррозе, раке, гиперемии печени асистоликов; 2) алиментарная гликозурия в связи с перееданием, когда наряду с гиперемией печени имеет место функциональное расстройство ее деятельности; 3) расстройство печени и гликозурия как следствие острых инфекций и, наконец, 4) диабет, связанный с гепатопанкреатическим циррозом,—симптомокомплекс, описанный в 1882 г. Гано и Шоффаром под названием *бронзовый диабет*.

Симптоматика этого страдания характеризуется в основном следующей триадой: диабет, печеночный цирроз и бурая пигментация. Последняя резко выражена на коже и на слизистых оболочках. Скопление пигмента отмечается также в клетках всех внутренних органов, особенно в печени. Печень при этом гипертрофируется, делается плотной, часто наблюдается асцит и расширение подкожных вен на животе. Отмечается также склероз поджелудочной железы и развитие недостаточности не только внутренней, но и внешней секреции ее, в связи с чем на фоне общего упадка питания и симптомов сахарной болезни возникает диарея и анорексия. Больные обычно погибают через несколько недель или месяцев от развившейся комы или же от случайно присоединившейся инфекции, в частности туберкулеза. Бронзовый диабет встречается чрезвычайно редко; он является следствием какого-то токсического процесса неизвестного пока происхождения, в результате которого развивающийся, с одной стороны, гемолиз ведет к гемолитической желтухе, гемосидерозу и пигментации, а с другой стороны, возникающий склероз печени и поджелудочной железы ведет к сахарной болезни (Лаббэ).

Особого внимания заслуживает так называемый *почечный диабет* (diabetes innocens, точнее: почечная гликозурия). При этой форме характерным является обычно нормальное содержание сахара в крови при наличии иногда сравнительно значительной гликозурии. Отмечается также весьма малая чувствительность к инсулину. При некоторых заболеваниях почек (нефрит и др.) содержание сахара в крови может быть повышено, но он может не переходить в мочу; в случаях почечного диабета этот порог раздражения находится на более низком уровне, чем в норме. Нередко подобная экстраинсулярная гликозурия встречается у беременных и в других случаях, возникая в результате нарушения невро-эндокринных корреляций в организме, в частности путем воздействия гипофиза, щитовидной железы, половых желез на адреналовую систему, при котором выделение сахара обусловливается повышенным образованием последнего (гликопоэзом). Ноорден и др. справедливо подчеркивают необходимость соблюдать большую осторожность при отнесении какой-либо гликозурии к разряду почечного диабета или diabetes innocens. Такое отнесение можно допустить лишь после весьма тщательного наблюдения за больным, так как нередко невинная гликозурия вначале может впоследствии перейти в истинный диабет. Поэтому в случаях нормогликемической гликозурии рекомендуется соблюдать профилактически в течение длительного срока некоторые диететические правила, как-то: ограничение потребления в пище большого количества углеводов и сладостей.

Осложнения при сахарной болезни весьма многочисленны, разнообразны и могут поражать любые органы и системы организма. Наиболее часты у диабетиков поражения кожи («диабетиды»): фурункулез, экзема, дерматозы, зуд, ксантоз и др. Часто наблюдаются также болезни десен: гингивиты, стоматиты, альвеолярная пиоррея. Со стороны органов дыхания следует отметить тяжелое течение пневмонии, иногда заканчивающейся гангреной легких. Весьма тяжело протекает у диабетика туберкулез, так как наличие гипергликемии тканей является весьма благоприятной почвой для развития бацил Коха. Наиболее часты у диабетиков казеозные формы легочного туберкулеза (Лаббэ).

Со стороны органов кровообращения отмечаются чаще всего артерииты, артериосклероз, хроническая недостаточность сердца, стенокардия и нередко спонтанная гангрена, облитерирующий эндоартериит и перемежающаяся хромота. Благодаря гиперфункции почка увеличивается в объеме; вследствие инфильтрации клеток гликогеном наблюдается поражение петель Генле. Нередко имеет место также альбуминурия. В области наружных половых органов отмечается часто мучительный зуд и явления раздражения, особенно у женщин. У мужчин отмечается понижение половой потенции, у женщин—бесплодие, а нередко также гипо- или аменорея.

Со стороны нервной системы весьма часто наблюдаются невралгии, невриты и полиневриты.

Поражения глаз в виде диабетического ретинита, диабетической катаракты, дегенеративных изменений зрительного нерва, расстройства аккомодации и др. столь часты, что их появление дает нередко указание на наличие сахарного диабета, если болезнь не была по той или иной причине распознана ранее.

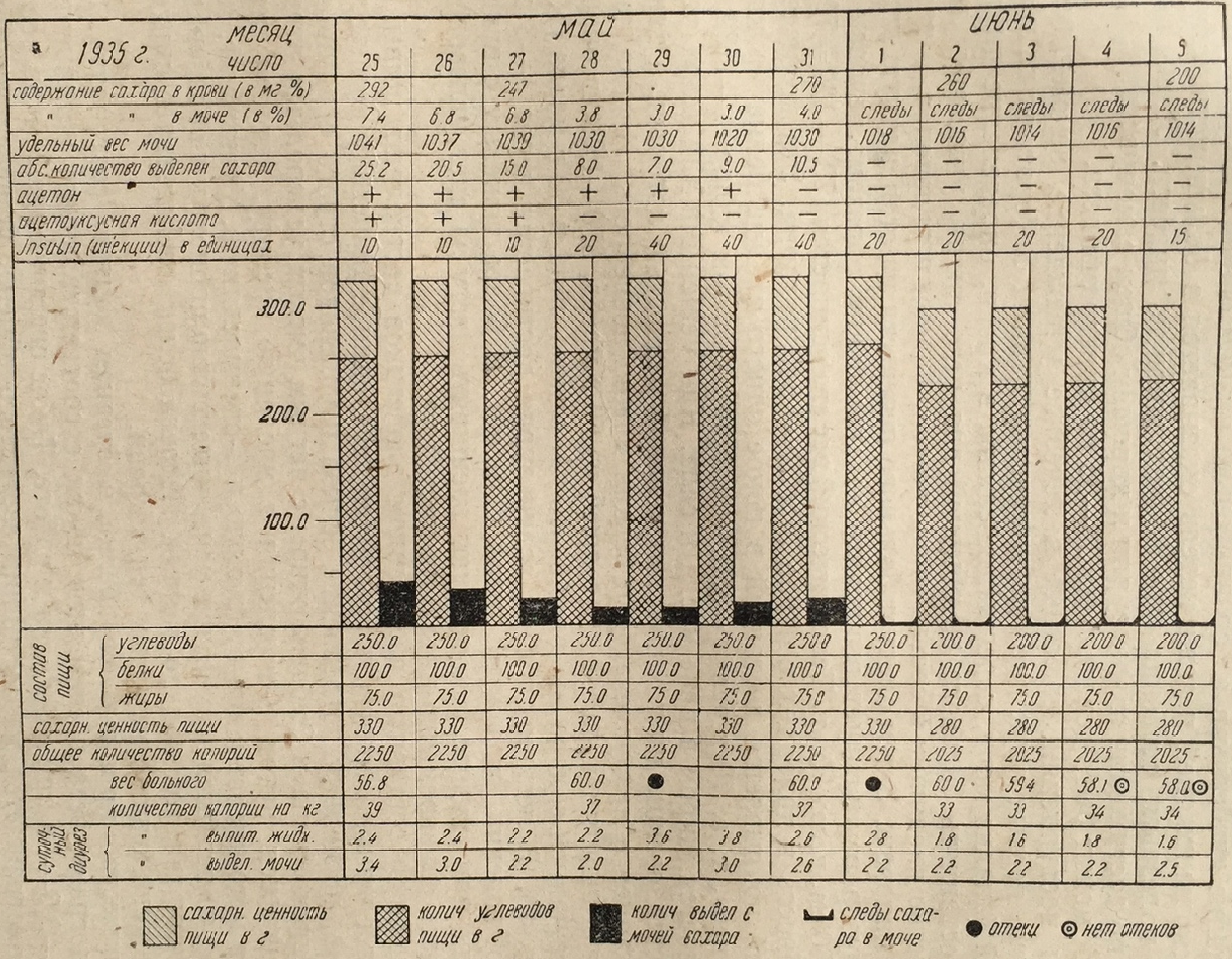
При всех видах осложнений диабета наилучшим терапевтическим мероприятием является рациональное лечение основного заболевания—сахарной болезни, что не исключает, однако, применения одновременно и соответствующей местной терапии.

Лечение

Современная терапия сахарного диабета в основном направлена против гипергликемии, гликозурии, понижения азотистого обмена и ацидоза. Поэтому диететическое лечение и сейчас, после открытия инсулина, продолжает занимать ведущее положение в ряду наших терапевтических мероприятий.

Установление рациональной диеты диабетику представляет для лечащего врача в каждом отдельном случае достаточно сложную задачу и требует методического наблюдения за состоянием больного в течение продолжительного времени. Со стороны же больного требуется строгое соблюдение устанавливаемого врачом режима питания с целью достижения агликозурии, снижения гипергликемии и исчезновения явлений ацидоза, если они имеют место, а также—определения индивидуальной толерантности диабетика к углеводам (способности усваивать определенное количество углеводов). В нашей клинике (Шерешевский) для систематизации наблюдений за состоянием больного и сопоставления результатов соответствующих лабораторных исследований мы пользуемся специальной диаграммой. Она дает возможность ежедневно учитывать колебания процентного содержания сахара в моче диабетика и общее количество выделенного им за сутки сахара, количество принятой за сутки пищи, ее калораж, содержание углеводов, белков и жиров, общую сахарную ценность пищи, а также содержание сахара в крови, наличие кетоновых тел и др.

Применявшееся раньше систематическое исключение или резкое ограничение приема углеводов с пищей и перекармливание диабетика белками и особенно жирами в настоящее время оставлено, так как оно ведет в большинстве случаев к ухудшению состояния больного в связи с развивающимся ацидозом и кетонурией. Недостаток вводимых углеводов в этом случае компенсируется поступающим в избытке сахаром белков, а, с другой стороны, обильное кормление жирами влечет за собой жировую инфильтрацию печени и мешает отложению в ней гликогена, в отсутствии которого жирные кислоты и некоторые аминокислоты белковой молекулы не доводятся до полного сгорания. В результате происходит накопление в крови кетоновых тел и развивается состояние ацидоза.



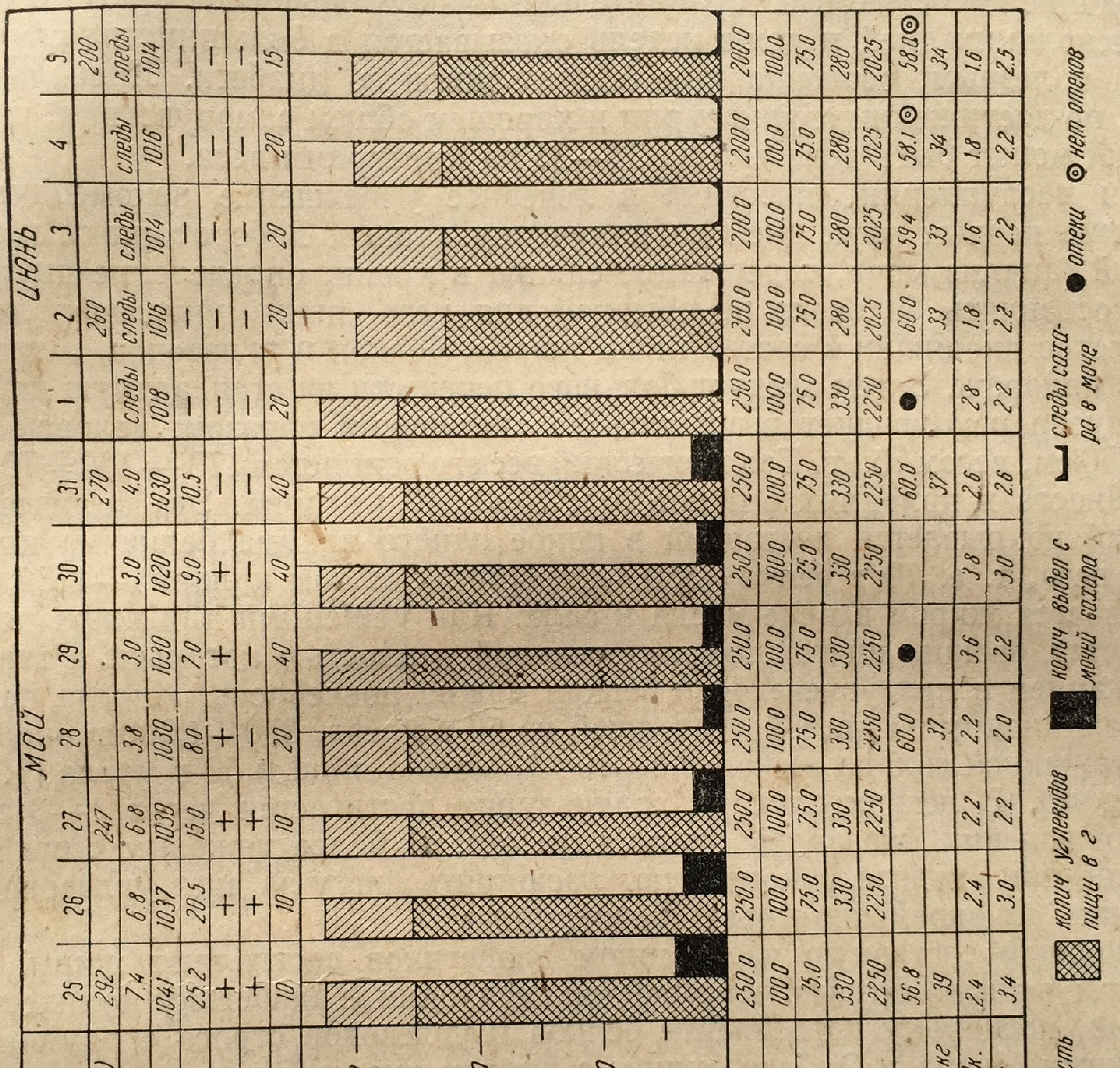
1935 г. месяц	май							июнь				
число	25	26	27	28	29	30	31	1	2	3	4	5
содержание сахара в крови (в мг %)	292		247				270		260			200
" " в моче (в %)	7.4	6.8	6.8	3.8	3.0	3.0	4.0	следы	следы	следы	следы	следы
удельный вес мочи	1041	1037	1039	1030	1030	1020	1030	1018	1016	1014	1016	1014
абс. количество выделен сахара	25.2	20.5	15.0	8.0	7.0	9.0	10.5	—	—	—	—	—
ацетон	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
ацетоуксусная кислота	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Insulin (инекции) в единицах	10	10	10	20	40	40	40	20	20	20	20	15
состав пищи: углеводы	250.0	250.0	250.0	250.0	250.0	250.0	250.0	250.0	200.0	200.0	200.0	200.0
белки	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
жиры	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0
сахарн. ценность пищи	330	330	330	330	330	330	330	330	280	280	280	280
общее количество калорий	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2025	2025	2025	2025
вес больного	56.8			60.0	●		60.0	●	60.0	59.4	58.1 ◎	58.0 ◎
количество калорий на кг	39			37			37		33	33	34	34
суточный диурез: " выпит. жидк.	2.4	2.4	2.2	2.2	3.6	3.8	2.6	2.8	1.8	1.6	1.8	1.6
" выдел. мочи	3.4	3.0	2.2	2.0	2.2	3.0	2.6	2.2	2.2	2.2	2.2	2.5

300.0
200.0
100.0
▨ сахарн. ценность пищи в г
▩ колич углеводов пищи в г
■ колич выдел с мочей сахара
следы сахара в моче
● отеки
◎ нет отеков

Рис. 251. Диаграмма больного Б.

При установлении рациональной диеты следует в общем руководствоваться следующими правилами: 1) давать бедную углеводами пищу, с целью щажения ослабленной инкреторной функции поджелудочной железы, 2) по возможности ограничивать общее количество вводимых с пищей калорий, главным образом за счет белков и жиров, чтобы не вызывать повышенного расхода гликогена печени, и 3) чрезмерно не увеличивать в пище содержание белка, чтобы не усилить общий процесс сгорания в организме и подавить гликонеогению (Таннгаузер).

Общая потребность организма в калориях определяется или по основшинстве случаев к ухудшению состояния больного в связи с развивающимся ацидозом и кетонурией. Недостаток вводимых углеводов в этом случае компенсируется поступающим в избытке сахаром белков, а, с другой стороны, обильное кормление жирами влечет за собой жировую инфильтрацию печени и мешает отложению в ней гликогена, в отсутствии которого жирные кислоты и некоторые аминокислоты белковой молекулы не доводятся до полного сгорания. В результате происходит накопление в крови кетоновых тел и развивается состояние ацидоза.



1935 г. месяц	май							июнь				
число	25	26	27	28	29	30	31	1	2	3	4	5
содержание сахара в крови (в мг %)	292		247				270		260			200
" " в моче (в %)	7.4	6.8	6.8	3.8	3.0	3.0	4.0	следы	следы	следы	следы	следы
удельный вес мочи	1041	1037	1039	1030	1030	1020	1030	1018	1016	1014	1016	1014
абс. количество выделен. сахара	25.2	20.5	15.0	8.0	7.0	9.0	10.5	—	—	—	—	—
ацетон	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
ацетоуксусная кислота	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Insulin (инъекции) в единицах	10	10	10	20	40	40	40	20	20	20	20	15
состав пищи: углеводы	250.0	250.0	250.0	250.0	250.0	250.0	250.0	250.0	200.0	200.0	200.0	200.0
состав пищи: белки	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
состав пищи: жиры	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0
сахарн. ценность пищи	330	330	330	330	330	330	330	330	280	280	280	280
общее количество калорий	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2025	2025	2025	2025
вес больного	56.8			60.0	●		60.0	●	60.0	59.4	58.1 ⊙	58.0 ⊙
количество калорий на кг	39			37			37		33	33	34	34
суточный диурез: " выпит. жидк.	2.4	2.4	2.2	2.2	3.6	3.8	2.6	2.8	1.8	1.6	1.8	1.6
суточный диурез: " выдел. мочи	3.4	3.0	2.2	2.0	2.2	3.0	2.6	2.2	2.2	2.2	2.2	2.5

300.0
200.0
100.0
▨ сахарн. ценность пищи в г
▩ колич. углеводов пищи в г
■ колич. выдел. с мочей сахара
⌴ следы сахара в моче
● отеки
⊙ нет отеков

Рис. 251. Диаграмма больного Б.

При установлении рациональной диеты следует в общем руководствоваться следующими правилами: 1) давать бедную углеводами пищу, щажения ослабленной инкреторной функции поджелудочной ному обмену, высчитанному по таблицам Гарриса и Бенедикта, или же вычисляется из расчета 20—22 калорий на 1 кг «теоретического веса» в покое. По Таннгаузеру «теоретический вес» равняется цифре, составляющей длину тела в сантиметрах, минус 100. При вычислении необходимого калоража для детей пользуются не «теоретическим», а фактическим весом. Содержание диабетиков на сравнительно низком общем калораже в течение нескольких дней и даже недель оказывается в большинстве случаев весьма полезным, особенно при формах жирного диабета. Лишь постепенно, по достижении агликозурии и хорошем общем самочувствии, число калорий может быть доведено до 30—35 на килограмм веса.

При поступлении диабетика в лечебное учреждение рекомендуется в течение первых двух дней до получения данных лабораторных исследований (анализ мочи, содержание сахара в крови, определение диуреза и др.) оставлять больного на обычной для него пище, учитывая лишь количество входящих в состав пищи жиров, белков и углеводов, а также общий калораж. Затем следует больного перевести на стандартную диету. Таннгаузер рекомендует вычислять ее следующим образом: человек ростом 170 см, весом 75 кг. Теоретический вес его равняется 170 — 100=70 кг. Потребность в калориях в покое 70×22=1 540 калорий. Это количество калорий покрывается доставкой в покое одного грамма белка на килограмм веса, т. е. 70 г белка=350,4 калории. Остаток калорий—1189,6— покрывается жиром в виде масла и сала. Как vehiculum для жира рекомендуются овощи, ничтожной питательной ценностью которых, а также содержанием в них углеводов и белков можно пренебречь. Иногда пользуются стандартной диетой, состоящей из 50 г хлеба, 850—1 000 г овощей (с содержанием сахара не более 5—10%), одного яйца и 50 г масла (Кончаловский). В легких случаях агликозурия достигается через 1—3 дня при соблюдении указанной диеты и покоя. В более тяжелых случаях, особенно при ацидозе, рекомендуют расширять диету за счет углеводов и назначать одновременно инъекции инсулина.

Основную составную часть пищи диабетиков составляют жиры. За их счет, главным образом, покрывается необходимое диабетику количество калорий, поскольку потребление белков и углеводов строго ограничено. По данным Кнопа и Эмбдена жиры с четным числом углеродных атомов превращаются путем β-окисления в масляную кислоту, которая переходит в кето-кислоты: ацетоуксусную и β-оксимасляную. Указывают, что, чем меньше вводится белков, тем менее интенсивно происходит образование кетоновых тел, так как по данным Петрена белок препятствует синтезу сахара и снижению кетоновых тел в крови.

Количество принимаемого белка в среднем должно составлять 1 г на килограмм веса в состоянии покоя с соответствующим увеличением на 0,2—0,5—1 г при движении и работе. Такое ограничение белков всегда хорошо отражается на состоянии азотистого обмена, большее же понижение белков пищи до 0,8—0,5 на килограмм веса допустимо лишь на короткое время (1—2 дня), так как вызывает падение азотистого обмена.

Установление количества углеводов в пище диабетика должно быть строго индивидуальным. В легких случаях диабета постепенно увеличиваемая прибавка углеводов к пище должна производиться по достижении у больного почти полной агликозурии. Достигается она назначением на некоторый период времени стандартной диеты, нередко также чередуемой с голодными или овощными днями. В голодные дни Ноорден рекомендует давать 2—3 раза в день по чашке мясного или куриного бульона, черный кофе или чай, минеральную воду с лимонным соком или разбавленный 35% алкоголь в количестве 80—100 см³. Лаббэ в течение дня дает 1 000—2 000 г отваренных овощей (капуста и др.) в несколько приемов.

В такие дни больной должен соблюдать постельный режим и находиться в теплом помещении. Ноорден доводит калораж пищи в овощные дни до 2 200 калорий, главным образом за счет жиров. Диета Петрена состоит из 800 г овощей, 800—1 000 г фруктов, 200—250 г жиров.

Очень важно для диабетика установление такой диеты, при которой имело бы место полное усвоение им углеводов пищи.

С этой целью можно рекомендовать разработанную Алленом полуголодную диету, впоследствии несколько расширенную Жослином, а также особую, ограниченную белками и богатую жирами диету Петрена, Ноордена и Умбера.

В противовес этой щадящей терапии Поргес предлагает метод тренирования инсулярного аппарата путем дачи больших количеств белков и углеводов и малых количеств жиров. Однако подобная диета мало употребляется, так как показания для применения ее еще недостаточно разработаны.

В случаях диабета, сопровождающихся ацидозом, рекомендуется, наоборот, употребление сравнительно большого количества углеводов с пищей. Ноорден ввел в диетотерапию диабета так называемые овсяные дни: 200 г овсяной муки и 150—200 г масла в сутки и, кроме того, бульон, красное вино, лимонный сок, чай, кофе. Овсяную муку можно также заменять картофелем, рисом или другой крупой. Ноорден рекомендовал также особые фруктовые дни: 1,2—2,5 кг земляники. Фальта с успехом применял комбинированные мучнисто-фруктовые и рисово-фруктовые дни.

В настоящее время лечение сахарного диабета значительно упростилось благодаря открытию инсулина. При инъекции больному инсулина, который содействует ассимиляции углеводов и превращению их в гликоген, разложению сахара и использованию продуктов распада в процессе обмена веществ, выносливость больного к углеводам удается резко повысить соответственно количеству и активности впрыснутого инсулина. Лечение инсулином, являясь методом заместительной терапии, в то же время оказывает щадящее влияние на деятельность лангергансовых островков поджелудочной железы, предоставляя им покой на время своего действия в организме. Тем самым инъекции инсулина в некоторой степени, быть может, содействуют восстановлению функции остатков еще не полностью разрушенного инсулярного аппарата.

Во всех случаях диабета, когда толерантность к углеводам составляет цифру меньше 50 г эквивалента хлеба, показано, наряду с соблюдением лечебного диететического режима, также применение инсулинотерапии. Несомненно, что количество могущих быть усвоенными углеводов, эквивалентное одной инсулиновой единице, представляет величину далеко не постоянную и зависит от сложности и изменчивости процессов обмена веществ в каждом отдельном случае и в различных стадиях развития болезни. Однако опыт показал, что в среднем на каждые 1,5—2 г мочевого сахара при стандартной пище требуется 1 единица инсулина, на углеводную же прибавку—1 единица на каждые 3 г углеводов. При назначении инсулина более 20 единиц в день применяют обычно повторные инъекции 2—3 раза в день: перед завтраком, обедом и ужином (за полчаса до еды), причем перед обедом назначается обычно несколько бо́льшая доза. В случаях диабета, протекающих с упадком питания и ацидозом, инсулинотерапия применяется как правило при соблюдении, однако, соответствующего диететического режима. Следует помнить, что при лечении инсулином иногда могут развиться явления гипогликемии, выражающиеся в ощущении повышенного голода, общей слабости, дрожании, беспокойстве, появлении пота и бледности. Больной должен быть об этом осведомлен, чтобы иметь всегда наготове кусок сахара, конфету, сладкий чай и т. п., после принятия которых все описанные симптомы сравнительно быстро исчезают. В тяжелых случаях приходится прибегать, однако, к инъекции адреналина 0,5—1,0 и одновременно подкожно или внутривенно вводить 10% раствор виноградного сахара.

При длительном лечении инсулином следует иметь в виду его побочное действие. Согласно данным Клемперера, Жигона и др. в ряде случаев понижается кровяное давление, что имеет относительное значение. По наблюдениям Нойона, Розенталя и др. наблюдается также понижение теплообразования. Под влиянием инъекции инсулина полиурия значительно снижается, в связи с чем наблюдается задержка воды в тканях вплоть до появления так называемых инсулиновых отеков. Соответствующая диетотерапия с выключением поваренной соли и щелочей при даче пищи, содержащей или образующей кислоты (серная, фосфорная), с одновременным введением диуретина, по Таннгаузеру способствует уменьшению количества накопившейся воды. В ряде случаев необходимо также уменьшить дозу впрыскиваемого инсулина до исчезновения появившихся инсулиновых отеков. Иногда назначение больших доз инсулина диктуется особой повышенной резистентностью к нему организма. В таких «инсулиноупорных» случаях диабета, описанных Фальта, Умбером, Минковским и др., для уменьшения гликозурии или получения агликозурии требуется применение тройного или четверного количества инсулина по сравнению с дозами, необходимыми другим больным с подобным же содержанием сахара.

Известно также активирующее действие протеинов на инсулин (Багдасаров и др.). Подобным потенцирующим действием обладают и лизаты всевозможных органов, как продукты распада белка. Лечение лизатами диабета без соблюдения соответствующей диеты—и в тяжелых случаях обязательное наряду с инсулинотерапией—не дает эффекта. Лизат поджелудочной железы инсулина не содержит, так как он разрушается в процессе приготовления.

Из других новейших методов органотерапии диабета, предложенных в последнее время, следует указать на предложение Г. П. Сахарова лечить диабет инъекциями панкреатоксина (сывороткой, приготовленной по типу цитотоксинов) для стимуляции деятельности поджелудочной железы; однако, этот метод клинически недостаточно проверен. Несомненно большое будущее принадлежит препарату из гипофиза, который, вероятно, в ближайшее время будет специально изготовлен и будет содержать находящийся в передней доле активный инсулиногенный или панкреатропный гормон, снижающий гипергликемическую кривую и повышающий функцию поджелудочной железы в отношении секреции инсулина (Степпун).

Инсулин широко применяется также при откармливании истощенных больных. Фальта рекомендует проводить курс инъекций перед едой в количестве 5—10 единиц, 2 или 3 раза в день, под контролем определения содержания сахара в крови. Одновременно питание должно быть усиленным, с большим количеством углеводов и жиров. Инсулинотерапия, кроме того, показана для лечения всех видов осложнений диабета (болезни кожи, невриты и др.), а также при некоторых других болезненных состояниях, что видно, в частности, из таблицы, где приводится схематически как физиологическое действие инсулина, так и вытекающие из него общие показания.

Большое терапевтическое значение инсулина особенно ярко сказывается при лечении прекоматозного состояния и развившейся комы. В прекоматозном состоянии не следует стесняться с введением больному больших доз инсулина (30—90 единиц в сутки) в виде дробных порций в течение дня, наряду с чем необходимо добавлять к пище значительное количество углеводов. Высокое содержание сахара в крови при ежедневном контроле за его снижением является в каждом случае лучшим залогом против возможности развития гипогликемии.

При развившейся коме, когда больной находится в бессознательном состоянии, рекомендуется впрыскивать внутривенно 50 единиц инсулина и затем, каждые 2—3 часа, 20—50 единиц; в общем за сутки следует вводить до 200—300 единиц. Одновременно назначается капельная клизма из 10% раствора виноградного сахара с содой или вводится внутривенно 50 г 10% раствора глюкозы. Когда больной приходит в сознание, ему дают пить сладкую воду, фруктовый сок. Одновременно назначают большое количество (до 40 г в сутки) щелочей в виде соды, смеси карбонатов или цитратов. Весьма полезно также вдыхание кислорода, что показано при всех формах диабета, сопровождающихся ацидозом. Особое внимание при коме надлежит обращать на состояние сердечно-сосудистой системы; применение средств, поддерживающих деятельность аппарата кровообращения (строфант, дигиталис, дигален, камфора, кофеин), является в большинстве случаев абсолютно необходимым и подчас решает судьбу больного.

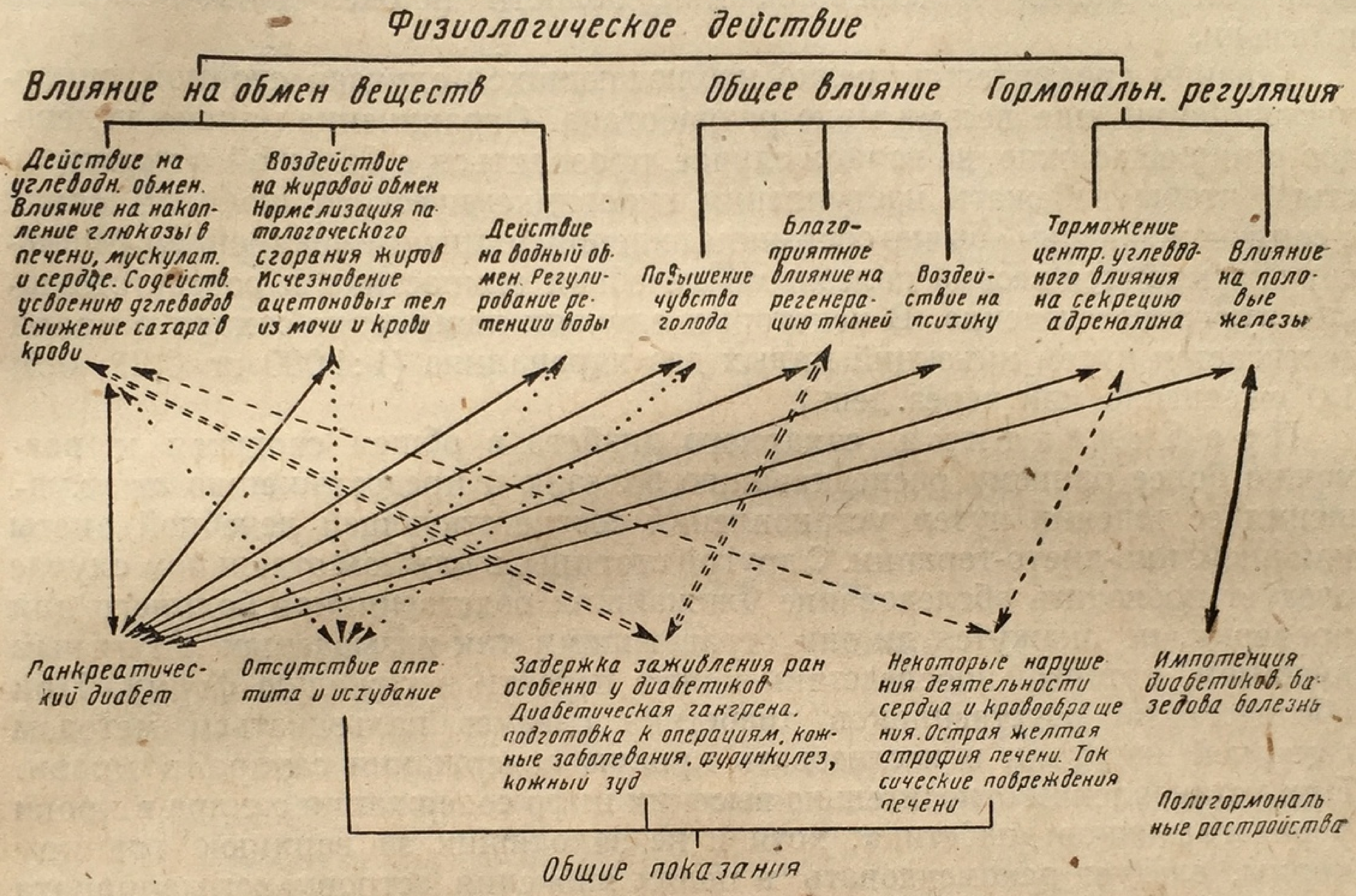

Физиологическое действие
Влияние на обмен веществ
Общее влияние
Гормональн. регуляция
Действие на углеводн. обмен. Влияние на накопление глюкозы в печени, мускулат. и сердце. Содейств. усвоению углеводов Снижение сахара в крови
Воздействие на жировой обмен Нормелизация патологоческого сгорания жиров Исчезновение ацетоновых тел из мочи и крови
Действие на водный обмен. Регулирование ретенции воды
Повышение чувства голода
Благоприятное влияние на регенерацию тканей
Воздействие на психику
Торможение центр. углеводного влияния на секрецию адреналина
Влияние на половые железы
Панкреатический диабет
Отсутствие аппетита и исхудание
Задержка заживления ран особенно у диабетиков Диабетическая гангрена. подготовка к операциям, кожные заболевания, фурункулез, кожный зуд
Некоторые нарушения деятельности сердца и кровообращения. Острая желтая атрофия печени. Токсические повреждения печени
Импотенция диабетиков, базедова болезнь
Полигормональные растройства
Общие показания

Рис. 252. Терапевтическое действие инсулина.

Еще издавна в народной медицине употреблялись при лечении диабета различные отвары и настои корней и листьев, в частности отвар листьев черники, бобовых стручков, чеснока и др. В действительности оказалось, что в листьях черники и дрожжах содержится вещество, снижающее уровень сахара в крови. Однако эти инсулиноподобные вещества практического значения не имеют из-за малой их эффективности. То же можно сказать в отношении не оправдавших надежд веществ гуанидинового ряда, как синталин Франка глюкгормент и др.

Посылка диабетиков на курортное лечение показана лишь в случаях легких или средней тяжести. На курорте необходимо соблюдение больным соответствующего диететического режима, и в необходимых случаях должно проводить лечение инсулином. В СССР наиболее подходящими для диабетиков курортами являются Ессентуки и Железноводск, за границей—Карлсбад, Мариенбад, Виши и др. Особое значение имеет ощелачивающее действие применяемых минеральных вод. Нельзя умалять при этом также большого психотерапевтического значения обстановки и режима на курорте, действующих всегда весьма благотворно на общее состояние, самочувствие и настроение больного. Из методов физиотерапии помимо общего успокаивающего действия хвойных ванн следует отметить иногда благоприятное действие диатермии, коротковолновой терапии и гальванизации области поджелудочной железы и печени.

Терапия сравнительно редко наблюдающихся случаев стойкой гиперинсулинемии еще весьма мало разработана. Ограничение приема углеводов с пищей должно, во всяком случае, проводиться с большой осторожностью, чтобы избежать наступления гипогликемического шока. В связи с сопровождающим обычно состояние гиперинсулинемии ожирением (Фальта) оказываются весьма полезными лечебная гимнастика и соответствующее курортное лечение. В некоторых случаях повышение сахара в крови достигается путем инъекций малых доз адреналина (1:1 000 по 0,25; 0,5; 1,0 ежедневно или через день).

Профилактика сахарного диабета в общем сводится к возможно более раннему распознаванию болезни и предохранению от ухудшения ее течения путем установления соответствующей лечебной диеты или инсулино-дието-терапии. С другой стороны, в каждом отдельном случае следует проводить обследование ближайших родственников больного для проверки, не окажутся ли они страдающими так называемым латентным диабетом, который впоследствии может перейти в тяжелую форму. При обследовании родственников диабетика следует пользоваться методом сахарной нагрузки и исследовать кривую содержания сахара в крови. При установлении относительно высоких цифр содержания сахара в крови у родственников диабетика, хотя и не заходящих за верхнюю границу нормы, следует рекомендовать в целях щажения островкового аппарата ограничивать особенно питание сладостями и избегать общего перекармливания, а также вести правильный режим и гигиенический образ жизни, остерегаясь всевозможных инфекций и травм, могущих послужить толчком к проявлению полной картины сахарного диабета.

X. МНОЖЕСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Проф. Н. А. Шерешевский (Москва)

Мы решаемся объединить в одну главу целый ряд болезненных процессов, различных по своей симптоматологии и генезу, но имеющих между собой то общее, что в основе их возникновения лежат поражения ряда эндокринных желез. Другими словами, все эти процессы, видимо, плюригландулярного происхождения. Так как поражения эндокринных желез могут захватывать ряд отдельных звеньев этой цепи в различных комбинациях, то, понятно, клинические проявления этих комбинаций должны быть многообразными. Вот почему не может быть речи об единой, определенной клинической картине плюригландулярного синдрома,—клинических картин много. Для удобства изложения мы под именем плюригландулярных синдромов рассматриваем только тот ряд заболеваний эндокринного аппарата, где в клинической картине нет «ведущего» проявления со стороны той или другой железки, а вся картина болезни как бы является комбинацией клинических картин, характерных для поражений ряда отдельных желез.

ИНФАНТИЛИЗМ

Под «инфантилизмом» понимается задержка развития организма на детской ступени. Так как в развитии организма одним из важнейших факторов является эндокринная система, то вполне понятно, что последней приходится уделять особое внимание при изучении этого синдрома.

Наш опыт изучения клиники эндокринных заболеваний позволяет отказаться от признания существования инфантилизма как определенной нозологической единицы, так как при целом ряде эндокринных и соматических заболеваний почти всегда имеет место общая или частичная остановка развития организма. Таким образом мы приходим к отрицанию самого понятия «инфантилизм».

К задержке и остановке развития организма ведут интоксикации (алкоголь, морфий), инфекции (туберкулез, сифилис) и пр. Но каков механизм их воздействия на организм, почему они вызывают остановку (частичную или общую) развития,—этот вопрос пока не может быть решен с абсолютной точностью. Повидимому, эти вредные влияния действуют на организм через нервную и эндокринную систему. Если это действительно так, то «инфантилизм» следует считать за одну из многочисленных картин «плюригландулярного» заболевания.

Все изложенное станет понятным, если мы рассмотрим общеизвестную классификацию различных форм так называемого «инфантилизма», предложенную Антоном.

А. Общий инфантилизм

а. Инфантилизм со слизистым отеком и кретинизмом.
б. Монголизм.
в. Инфантилизм вследствие отсутствия или уменьшения половых органов.
г. Инфантилизм с первичным заболеванием других висцеральных органов, особенно надпочечников, зобной железы, поджелудочной железы.
д. Infantilismus dystrophicus со следующими этиологическими разновидностями:
   1. Инфантилизм при аплазии сосудов (infantilismus angioplasticus).
   2. Инфантилизм при первичных заболеваниях мозга (двусторонних или односторонних).
   3. Инфантилизм при наследственном сифилисе.
   4. Инфантилизм вследствие алкоголизма и других отравлений (свинцом, ртутью и т. д.) или вследствие морфинизма родителей.
   5. Инфантилизм в зависимости от других рано приобретенных заболеваний и расстройств обмена веществ (сахарная болезнь), туберкулез, хлороз, пороки сердца (пороки клапанов легочной артерии), пеллагра и др.
   6. Инфантилизм вследствие вырождения при плохих гигиенических условиях и вследствие недостаточного питания детей.

Б. Частичный инфантилизм

а. Инфантилизм, состоящий в уменьшении половых органов.
б. Инфантилизм с недостатками в области сердечно-сосудистой системы.
в. Инфантильный голос, инфантилизм голосовых органов.
г. Отсутствие волос на теле, характеризующих половое развитие.
д. Психический инфантилизм.

При изучении этой классификации бросается в глаза, что чаще всего «инфантилизм» встречается при поражении желез внутренней секреции.

Все это только подтверждает правильность нашего взгляда, что «инфантилизм» как нозологическая единица не существует, что это понятие слабо характеризует состояние организма и что суть дела, видимо, в плюригландулярном поражении, вызванном той или иной причиной. Как карликовый рост, обычно отражающий плюригландулярные изменения, так и «инфантилизм» являются в этом смысле понятиями собирательными. Отсюда вытекает, прежде всего, необходимость выявить причины, вызывающие подобные клинические картины, уточнить их генез и дать себе отчет в том, какие же звенья эндокринной цепи поражены в каждом конкретном случае.

Предложенные термины для замены определения «инфантилизм» ничего не дают существенного для вскрытия причин, вызывающих это состояние, и потому должны быть, разумеется, оставлены. Ясно, что до тех пор, пока мы не уточним себе причин, ведущих к так называемому «инфантилизму», не установим, какие же именно железы поражены, до тех пор о лечении говорить не приходится.

При уточнении генеза данного заболевания с учетом поражения ряда желез ведется терапия по существующим принципам, изложенным при описании заболеваний отдельных эндокринных желез.

ФЕМИНИЗМ

Под именем «феминизма» понимают наличие у мужчины женских черт. По определению Панье «это тело мужчины, к которому в момент вступления его в период юности привились вторичные особенности женского пола». Нужно сказать, что такая чисто описательная характеристика «феминизма» мало разъясняет нам сущность этого патологического явления.

В клинической картине «феминизма» обращают на себя внимание следующие характерные признаки: 1) белая тонкая кожа; 2) распределение волос на лобке по женскому типу; 3) отсутствие вторичных половых признаков, характерных для мужского пола (усы, борода; на разгибательных поверхностях конечностей, на груди и пр.); 4) женский тип таза; 5) обильное отложение жира на бедрах, ягодицах; 6) отложение жира в области грудных желез; 7) неполноценность развития мужских половых органов.

Эти признаки характерны для так называемого «общего феминизма». Есть еще указания на так называемый частичный феминизм, когда имеются лишь отдельные женские черты в облике мужчины. Некоторые авторы относили к частичному феминизму и гинекомастию, о которой речь будет ниже. Необходимо указать, что у этих больных иногда подмечались гомосексуальные наклонности. Сущность «феминизма» в полной мере еще не изучена. Несомненно, что на выявление женского или мужского облика влияют не одни только эндокринные железы, в частности половые, но ряд и других факторов, мало нам известных. Удивительным представляется то обстоятельство, что у мужчин с «феминизмом» имеются мужские половые железы, а внешний облик их все же больше напоминает женский. Вряд ли между феминизмом и гермафродитизмом имеется что-либо общее. Видимо, и при феминизме имеются плюригландулярные нарушения, так как формообразование, прежде всего, зависит от комплекса эндокринных влияний. Нам недостает патологоанатомических данных, которые позволили бы вскрыть генез этого состояния.

Все терапевтические стремления должны быть направлены в сторону максимальной вирилизации больного с «феминизмом». Результаты пока неутешительные.

Противоположная клиническая форма—так называемый вирилизм, или андрогиноидизм,—проявляется у женщин наличием мужских черт: мужской характер, иногда мужское распределение волос на лобке, мужской костяк, мужская мускулатура, мужской таз, мужские вторичные половые признаки (усы, борода, оволосение тела и т. д.). Этот синдром мы уже подробно рассмотрели в главе о заболеваниях надпочечника, так как при заболеваниях коры надпочечников у женщин наблюдаются подчас резко выраженные вирильные черты.

ГИНЕКОМАСТИЯ

Под именем гинекомастии понимают развитие у мужчины молочных желез, напоминающих женские грудные железы.

В старой литературе можно встретить много описаний этого заболевания. Сообщалось также, что эти железы у мужчины отделяли молоко, которым они кормили детей. Насколько этот последний факт достоверен, сказать трудно, но он, во всяком случае, возможен. Причины, вызывающие появление и рост молочных желез у мужчин, нам недостаточно известны. Находили при этом заболевание половых желез, опухоли в мозговом придатке, часто же не отмечалось ничего патологического.

Клиническая картина гинекомастии не представляет чего-либо особенного: все авторы описывают ее одинаково—у мужчины начинают расти грудные железы, причем развитие желез бывает чаще двусторонним. Самый ранний возраст, когда было отмечено развитие грудных желез у мальчика—7 лет.

Существует несколько классификаций гинекомастии. Обычно принимают две формы гинекомастии: истинную и ложную. При истинной гинекомастии структура разросшихся у мужчин грудных желез идентична со структурой этих желез у женщин; при ложной гинекомастии имеется лишь значительное скопление жировой ткани в области грудных сосков.

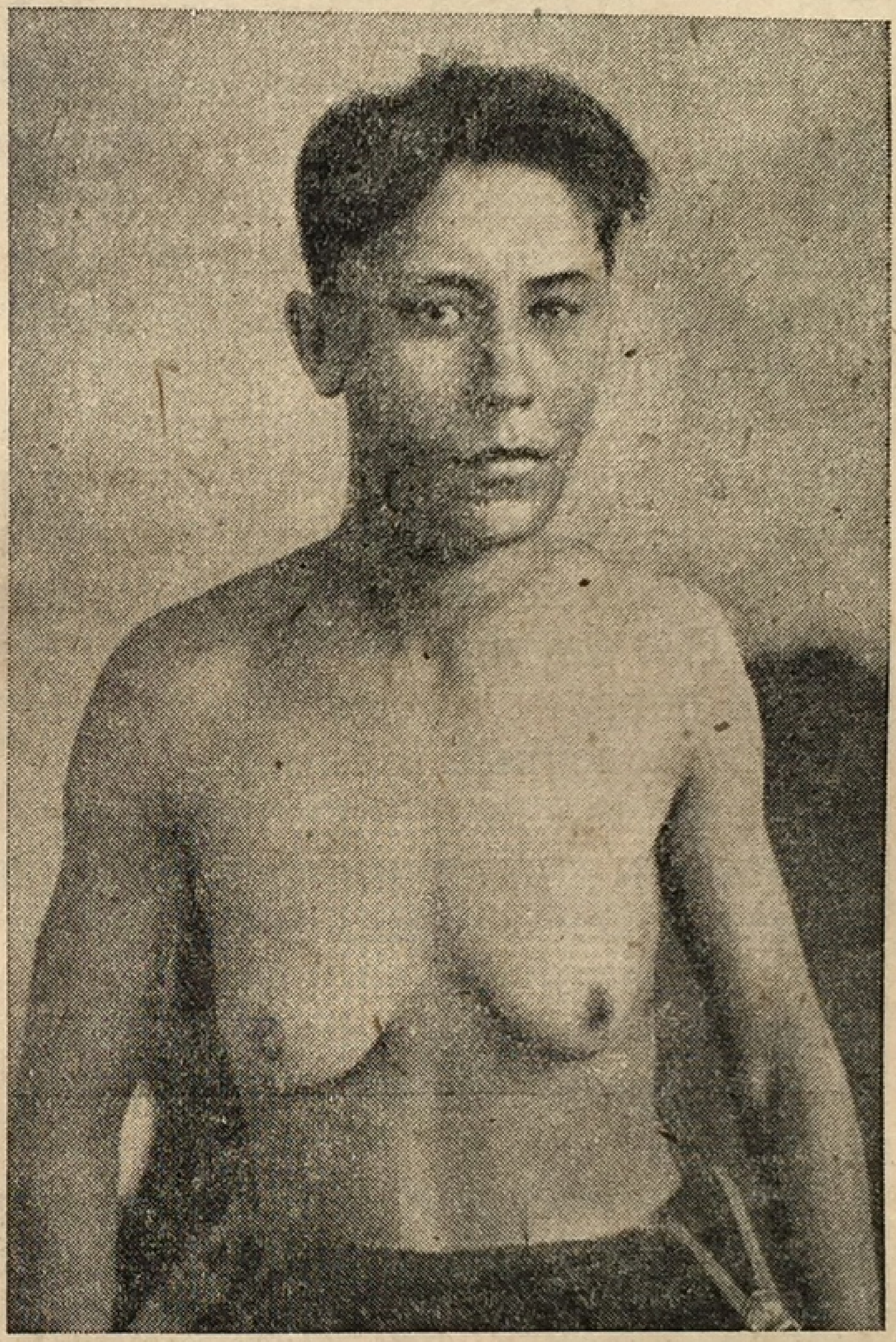


Рис. 253. Больной П., 20 лет, болен 5 лет, Типичный случай истинной гинекомастии. (Собств. наблюдение, 1934—1935 г.)

Истинную гинекомастию, в свою очередь, делят на две группы (классификация Грубера): 1) гинекомастия с нормальными половыми органами и 2) гинекомастия с недоразвитыми и болезненно измененными половыми органами. По другой классификации (Дальбэ) различают также две формы истинной гинекомастии: 1) первичная—без изменения половых органов и 2) вторичная—как результат изменения в яичках.

Все авторы признают, что чаще встречается первичная форма, реже вторичная. Руфанов признает только вторичную форму, полагая, что во всех случаях гинекомастии должны быть в яичках макроскопические или микроскопические изменения атрофического характера. В свою очередь, он предлагает свою классификацию: 1) гинекомастия с врожденными изменениями половых желез, 2) гинекомастия с приобретенными изменениями в них.

Несомненно, что среди описанных в литературе случаев одно- и двусторонней гинекомастии встречаются часто заболевания яичек; впрочем, известны случаи, когда гинекомастия развилась непосредственно после брюшного тифа, причем никаких повреждений половых желез отметить не удавалось. Наконец, встречаются и другие случаи гинекомастии, где никакого причинного момента мы отметить вообще не можем, и патогенез ее остается для нас совершенно темным.

На основании изучения своего и литературного материала Руфанов приходит к выводу, что, во-первых, всякая гинекомастия вторична, с чем, конечно, согласиться можно, и, во-вторых, что первичной гинекомастии в смысле независимости ее от макро- или микроскопических изменений в половых железах нет, с чем уже согласиться трудно. Изучение литературы вопроса показывает, что встречаются отчетливые случаи гинекомастии, где никаких изменений со стороны половых желез подметить не удавалось. Мной был описан случай гинекомастии, касавшийся юноши 17½ лет с резко выраженными вторичными половыми признаками, повышенным libido sexualis. Повторный coitus был с 10—11-летнего возраста, стало быть, о каких-либо атрофических изменениях в яичках вряд ли можно было думать.

Генель 2 ноября 1925 г. демонстрировал в Дрезденском медицинском обществе мужчину 43 лет, у которого с 21 года оба грудных соска отделяли белую жидкость при ничтожном давлении на них. От давления одежды, помочей количество вытекающей жидкости было настолько велико, что белье и одежда больного промокали. При микроскопическом исследовании оказалось, что эта жидкость является молоком. Больной погиб при явлениях, характерных для опухоли мозга. При вскрытии его была обнаружена adenosarcoma гипофиза, глубоко вросшая в кости основания черепа. В молочных железах—типичная картина состояния лактации. В яичках и других внутрисекреторных органах изменений не найдено. Во внутренних органах особых уклонений от нормы не было. Таким образом, у сексуально здорового человека 23 года функционировали молочные железы.

Нечто подобное приводит в своей работе Штефко: у 25-летней девушки имелась лактация из трех молочных желез. Беременности не было. На секции—аденома межуточной части гипофиза и атрофия яичников. В другом случае того же автора имелась обильная лактация из обеих молочных желез у женщины, родившей 5 лет назад. На секции—разрастание межуточной ткани гипофиза вследствие раздражения соприкасающейся с ней саркомой.

Чтобы уяснить себе все причины, вызывающие гинекомастию, нам необходимо прежде всего познакомиться с внутрисекреторной ролью самих молочных желез. Вопрос о внутренней секреции грудных желез далеко не новый. Еще в 1875 г. де Синети впервые изучал влияние грудных желез на оплодотворение и на течение беременности, экстирпируя их у свиней.

Щербак (1912), экспериментируя на козочках, удалял все зачатки молочных желез и изучал последствия этой операции на их половом аппарате. Оказалось, что у оперированных животных наблюдалось запаздывание течки, но они беременели и рожали нормально. При вскрытии оперированных всегда наблюдалось уменьшение веса матки сравнительно с контрольной.

Кроме того, вопрос изучался с точки зрения влияния экстрактов молочной железы на женский организм. Так, Федоров (1898) показал, что инъекции этих экстрактов ведут у крольчих, подобно кастрации, к атрофии матки. Более поздними работами Адлера было подтверждено, что вытяжки из грудных желез животных действительно вызывают атрофические изменения матки. Зачатие у животных, подвергшихся длительному насыщению экстрактом грудных желез, задерживается. У беременных же животных под влиянием этого эксперимента будто бы плоды умирают и получаются выкидыши.

Очень любопытные изменения при этом наблюдаются в надпочечниках: они увеличиваются в объеме, в них находят сильную общую гиперемию с кровоизлияниями в корковом слое и образованием митозов, а также увеличение мозгового слоя (Бидль). Шифман с Виставелем (1913) и Манци (1923) подтвердили наблюдения Адлера и указали, что у самцов инъекции экстракта из грудных желез ведут к сильной задержке развития яичек и сперматогенеза. Это было недавно подтверждено и Спирито. Перен и Реми (1912) наблюдали торможение зачатия под влиянием инъекции вытяжек из грудных желез, а работами целого ряда авторов доказано сократительное влияние экстрактов грудных желез на матку, благоприятное воздействие на маточные кровотечения, рассасывание фибром матки, понижение кровяного давления и пр.

На основании вышеприведенных экспериментальных работ весьма вероятно, что грудные железы являются антагонистами по отношению к половым железам. Но к предположению о внутрисекреторной функции грудных желез надо все же относиться очень осторожно, так как прежде всего сами грудные железы по своей гистологической структуре суть железы внешней секреции и никаких внутрисекреторных элементов в них нет, что, правда, не исключает внутрисекреторных возможностей; однако нам не известна ни одна клиническая картина, могущая характеризовать пониженную или повышенную внутрисекреторную функцию грудных желез.

Если нет абсолютно достоверных доказательств в пользу того, что молочные железы являются железами внутренней секреции, то известно, что целый ряд желез обладает резко выраженным влиянием на молочные железы. Этому учат нас клинические наблюдения.

1. На рост молочной железы у девушки имеет огромное влияние функциональное состояние яичников. К моменту наступления половой зрелости наряду с прочими вторичными половыми признаками развиваются и молочные железы. В климактерическом периоде, обратно, они атрофируются.

2. У животных, кастрированных в молодом возрасте, молочные железы не развиваются. При имплантации же половых желез начинается их рост.

3. На рост молочных желез бесспорно влияет гипофиз.

4. Надо указать, что на женскую молочную железу в смысле роста влияет также послед, что было экспериментально подтверждено опытами Фельнера. Вводя под кожу молодым крольчихам вытяжку из последа, автор получал сильный рост грудного соска, развитие долек железы и в то же время значительное увеличение матки и влагалища. Под влиянием этих вытяжек аналогичные результаты можно было видеть у кастрированных животных и самцов. В дополнение к этому следует указать и на наблюдения Филипса (1924). У раковых больных, которым была имплантирована в брюшную стенку плацента для повышения чувствительности рака к рентгеновским лучам, автор наблюдал отделение молозива, что устанавливалось и микроскопически. При этом оказалось, что плацента первых месяцев беременности оказывала менее отчетливое воздействие на молочные железы, чем последних месяцев. Пересадка других органов не давала подобных результатов. Результаты этих наблюдений совпадают с данными, полученными ранее Башем, который пересаживал под кожу собаке яичники, вырезанные у беременной суки. Эта пересадка вызывала вскоре увеличение молочных желез. В течение двух месяцев этой собаке вводилась подкожно вытяжка из плаценты, после чего началось отделение молока из ее увеличенных молочных желез.

5. При феминизации самцов (в опытах Штейнаха) у них развиваются молочные железы.

6. При базедовой болезни наблюдается атрофия молочных желез. Правда, при этом заболевании наблюдается и атрофия половых желез,

так что свести атрофию молочных желез только на воздействие на них щитовидной железы, избыточно продуцирующей свой инкрет, нельзя.

7. Франк, Унгер (1911) и Гофштетер доказали, что впрыскиванием вытяжек из гипофиза можно вызвать значительную гипертрофию молочных желез, а Орт (1910) доказал, что вытяжки из придатка мозга обнаруживают значительное млекогонное действие.

8. Штрикер и Трютер (1929) показали, что при помощи инъекций экстрактов из передней доли мозгового придатка им удавалось вызывать настоящую секрецию молока у кроликов, собак, свиней и коров. По мнению этих авторов действие экстракта из передней доли мозгового придатка объясняется наличием в нем особого лактогенного гормона, не идентичного гонадотропному гормону передней доли. На основании своих исследований эти авторы думают, что лактогенный гормон передней доли мозгового придатка обнаруживает свое влияние на молочную железу лишь в том случае, если молочная железа уже подверглась влиянию гормонов яичника, особенно желтого тела, которые как бы подготавливают молочную железу к действию лактогенного гормона передней доли мозгового придатка.

Однако предположения этих авторов в клинической практике не подтверждаются, так как в случаях гинекомастии и лактации мужчины (случай Генеля) для выявления лактации никакого подготовительного воздействия яичниковых гормонов не было, так как и самих-то яичников у него также не было. Таким образом объяснение генеза гинекомастии у мужчин, в особенности же лактации у них, наталкивается на большие трудности.

Диагноз страдания прост.

Прогноз обычно благоприятный. Но если у гинекомаста наблюдается и лактация, то следует предполагать опухоль мозгового придатка, и прогноз в таких случаях, как и при всех опухолях мозгового придатка, неблагоприятный, особенно если эта опухоль злокачественная.

Что касается терапии, то здесь предлагалось много мероприятий. Единственно правильным следует признать оперативное удаление разросшихся грудных желез (в случае истинной гинекомастии). Пересадки мужских половых желез с целью большей маскулинизации гинекомаста обычно к желаемым результатам не ведут.

Не следует забывать о случае, правда единственном, Джемиль-паши, когда после операции двусторонней генекомастии развилась типичная послеоперационная микседема. Может быть, это и случайное совпадение, сказать трудно, но иметь в виду это обстоятельство, разумеется, следует.

ПРЕСЕНИЛЬНАЯ ИНВОЛЮЦИЯ

Пресенильная инволюция—крайне редкое заболевание, встречаемое как правило у мужчин, начинается обычно в детстве и характеризуется рано наступающими признаками глубокого постарения. Получается впечатление, что ребенок родился уже состарившимся во внутриутробной жизни.

Впервые это заболевание было, повидимому, описано Сукэ и Шарко (1891) под названием «кожного героморфизма», а затем Румо и Теранини (1897)—под названием «генитодистрофической геродермии». В обоих случаях авторы обращали особое внимание на кожу и половой аппарат. Кожа у больных вялая, морщинистая, напоминает кожу дряхлого старика. Оволосение, характеризующее вторичные половые признаки (подмышки, лицо, лобок, разгибательные поверхности конечностей), отсутствует. Половой аппарат резко атрофичен. Задержки роста обычно не наблюдается. Многие авторы обращают внимание на малый, долихоцефалический череп. Своим обликом больные напоминают чрезмерно состарившегося евнухоида.

Со стороны внутренних органов у них обычно отмечают гипоплазию всех органов и рано выраженный артериосклероз. Психика неполноценна. Органических заболеваний нервной системы обычно не находят. Некоторые авторы считают, что в основе этого страдания лежат атрофические процессы в мозговом придатке; другие считают за основу также процессы в щитовидной железе, третьи видят причину страдания в заболевании надпочечников. Д. М. Российский приводит патологоанатомическое описание одного случая пресенильной инволюции у 18-летнего молодого человека (случай Жильфорда), когда на вскрытии были обнаружены: склероз надпочечников, гипертрофия зобной железы, резко выраженный атероматоз аорты и венечных артерий, атрофия желудочно-кишечного тракта, разрастание соединительной ткани в почках и лимфатических железах. Далеко не решен вопрос, вызывают ли этот синдром пресенильной инволюции изменения в эндокринной системе или причина заболевания в чем-либо другом, а изменения в эндокринной цепи—лишь вторичные. Последнее предположение мне представляется более вероятным.

Были описаны случаи пресенильной инволюции и у девочек. Так, в случае Маргулиса 12-летняя девочка выглядела как 50-летняя, в случае Сукэ больная 21 года выглядела 60-летней старухой.

Причина заболевания для нас далеко не ясна. То, что эндокринные железы вовлекаются в страдание, сомнению не подлежит, так как это установлено на вскрытиях.

Диагноз затруднений не представляет, так как может быть поставлен на расстоянии. Прогноз неблагоприятен. Лечение обычно никаких заметных результатов не дает, и ни один больной с пресенильной инволюцией еще не выздоровел. Любопытно, что все больные очень похожи друг на друга.

ПЛЮРИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ

Из вышеизложенного ясно, что на все эндокринные заболевания мы смотрим как на плюригландулярные синдромы, понимая под этим заболевания, при которых если заболевает одна железа внутрисекреторной цепи, то в силу сложных коррелятивных взаимоотношений вовлекаются в страдание все другие железы. Однако, как мы уже говорили, для удобства изложения и понимания генеза и клиники заболеваний эндокринной системы мы выделяем в сложной клинической картине ряда эндокринопатий как бы ведущее поражение той или другой железы, например, щитовидной железы в синдроме базедовой болезни, надпочечников при аддисоновой болезни, мозгового придатка при акромегалии и т. д. Тем не менее, как мы это показали, остается целый ряд заболеваний желез внутренней секреции, где ведущего значения поражения той или другой железы выделить в клинической картине не удается. Эти заболевания обычно и характеризуются как плюригландулярные. Вот почему инфантилизм, феминизм, андрогиноидизм, гинекомастию, пресенильную инволюцию мы объединили в одну главу, считая их с полным правом за плюригландулярный синдром. В сущности, сюда же можно было присоединить и ряд синдромов, еще не достаточно изученных (болезнь Лауренс—Моон—Бидля, болезнь Баракер—Симонса, так называемая lipodystrophia cephalo-thoracica progressiva и др.). Поэтому мне представляется недостаточно обоснованным выделение в особую нозологическую единицу, в строго очерченную болезненную форму, так называемого «множественного склероза эндокринных желез», как это делают Фальта или Клод и Гужеро, предложившие (1907) особое наименование описанному ими синдрому—insuffisance pluriglandulaire endocrinienne (множественная недостаточность эндокринных желез). Мне кажется, что и то и другое наименование можно дать любому эндокринному заболеванию, отчего генез его не делается понятнее.

Фальта дает такое определение множественному склерозу эндокринных желез: «Множественными склерозами кровяных желез я бы назвал картину болезни, которая развивается, когда, повидимому, инфекционный, большей частью точно не выясненный болезненный процесс поражает несколько кровяных желез и вызывает значительную склеротическую атрофию их и, в связи с последней, выпадение их функций. Большей частью поражается щитовидная железа, половые железы, гипофиз и надпочечники. При этом мы находим более или менее сильно выраженные явления гипотиреоза, позднего евнухоидизма, гипофизарной недостаточности, комбинирующиеся с аддисоновским симптомокомплексом. Особенно нужно отметить всегда сильно развивающуюся кахексию».

То, что встречаются клинические синдромы, где отмечаются проявления недостаточности многих желез, признает и сам Фальта: «При внутрисекреторных заболеваниях мы очень часто находим плюригландулярную недостаточность вследствие многообразных взаимовлияний эндокринных желез». Но вопрос здесь в том, действительно ли встречаются случаи, где под влиянием недостаточно изученных причин (сифилис, туберкулез, алкоголизм, грип и ряд других инфекций и интоксикаций, падающих на, возможно, врожденно неполноценную эндокринную систему) развивается «воспалительный склероз и атрофия», как наблюдал это Фальта. Другими словами, существуют ли такие «системные», изолированные, склерозы эндокринных желез». Судя по целому ряду изученных случаев, такие формы множественного склероза эндокринных желез существуют, но не изолированно, а сопутствуя тяжелым соматическим и нервным заболеваниям.

Ноорден еще до описания случаев Клода и Гужеро, Фальта и др. описал свой синдром degeneratio genito-sclerodermica. В дальнейшем был описан Бохардом синдром тирео-сексуальной недостаточности и др. Все это говорит только о том, что поражения эндокринных желез могут встречаться в самых разнообразных комбинациях, а потому единой клинической картины для плюригландулярного синдрома не может быть. Каждый случай такой сочетанной эндокринопатии должен детально изучаться, и диагностика каждого отдельного случая должна быть строго индивидуальной. Разумеется, терапия этих состояний очень трудна и во многих случаях безрезультатна. О прогнозе в таких случаях говорить много не приходится; по понятным причинам, чаще всего он неблагоприятен.

Анализ многих форм плюригландулярной недостаточности позволяет все же в ряде случаев, когда особенно выражена кахексия, свести дело к синдрому Симмондса (dystrophia maranto-genitalis), о чем мы выше подробно говорили. Очень вероятно, что хорошо изученная уже роль мозгового придатка как центрального регулятора (наряду с нервной системой) эндокринных желез даст возможность детальнее разобраться в этом очень сложном клиническом материале, который мы теперь вынуждены обозначать «собирательным» именем «плюригландулярный синдром».

ЭНДОКРИННОЕ ИСТОЩЕНИЕ

При ряде эндокринных заболеваний наблюдается иногда значительное исхудание вплоть до тяжелой кахексии, иногда даже более выраженной, чем при раке внутренних органов, как это, например, бывает при так называемой dystrophia maranto-genitalis (гипофизарная кахексия). Наблюдаются и обратные состояния—резкое ожирение в зависимости от нарушения функции эндокринных желез. Это последнее уже рассмотрено нами в главе об эндогенном ожирении.

Эндокринное истощение, конечно, не является какой-то обособленной болезнью, а только признаком, симптомом эндокринного заболевания. Оно наблюдается как при плюригландулярных поражениях, так и при заболеваниях каждой из желез в отдельности, но преимущественно при заболеваниях щитовидной железы (у больных базедовой болезнью), мозгового придатка (болезнь Симмонса), поджелудочной железы (инсулярные формы сахарной болезни) и т. п. Мы обращаем внимание изучающих клинику эндокринных заболеваний на этот очень важный симптом, так как значение его определилось лишь за последнее время в связи с некоторыми новыми методами лечения истощения (инсулином).

Причина такого истощения, как мы уже указали, в нарушении функции главных регуляторов обмена, каковыми являются эндокринные железы.

Одним из важнейших регуляторов обмена (углеводного, жирового, водного и др.) является мозговой придаток, и неудивительно, что при различных заболеваниях его мы наблюдаем такие изменения в облике больного—от огромного ожирения до тяжелой смертельной кахексии. Так как все железы в той или другой степени являются регуляторами обмена, то понятно, что при заболеваниях их могут быть резкие изменения веса больного, а потому и лечение эндокринных ожирений и истощений не может быть шаблонным. Необходим тщательный клинический анализ каждого отдельного случая истощения, и только тогда может быть установлена соответствующая терапия. При гипофизарных истощениях обычно хорошие результаты наблюдаются от применения больших доз пролана.

Герман советует делать инъекции 100—300 единиц пролана в день в течение нескольких недель. Во многих случаях эндогенных истощений (например, у больных с базедовой болезнью) приносит огромную пользу применение маленьких доз инсулина по 5—8 единиц ежедневно (подкожно) в течение месяца с одновременным назначением углеводов внутрь (во избежание гипогликемических проявлений, могущих возникнуть у больного даже от малых доз инсулина). Иногда приходилось видеть значительную прибавку веса у больных, подвергающихся такому инсулиновому лечению. Если в некоторых случаях эндогенного истощения удается добиться хороших результатов, то в других это дается с трудом. При истощении, наблюдаемом у больных с аддисоновой болезнью, приносит несомненную пользу кортин (гормон коры надпочечников), о чем уже сказано в главе об аддисоновой болезни.

Общий принцип лечения истощений, обусловленных поражением эндокринной системы—это применение заместительной терапии, т. е. введение если не всего комплекса гормонов, продуцируемых данной железой (что нередко вообще невозможно), то по крайней мере важнейших (например, пролана у больных с гипофизарной кахексией). Результаты лечения по понятным причинам не могут быть продолжительными.

Приходится отметить и то обстоятельство, что в ряде случаев иногда не удавалось точно диагносцировать в зависимости от поражения какой железы или комплекса желез возникла данная форма истощения, и тогда, естественно, терапия не давала желаемого результата. Встречаются также конституциональные формы истощения, с которыми тоже не так легко справиться. В некоторых случаях при помощи повторных курсов лечения малыми дозами инсулина удавалось достигать очень благоприятных результатов. Очень важно при постановке диагноза исключить те формы истощения, которые свойственны туберкулезу, различным хроническим инфекционным процессам, подрывающим питание больного, которые лечат уже по другим принципам (длительное лежание, усиленное питание и пр.).

Необходимо еще указать на одно заболевание, при котором истощение бывает особенно резко выраженным, но захватывает лишь верхнюю часть туловища. Это заболевание получило название lipodystrophia progressiva cephalo-thoracica, или болезни Баракер-Симонса. Заболевание выражается исчезновением подкожного жира головы и грудной клетки. Это исчезновение подкожного жира бывает настолько выраженным на лице и голове, что лицо напоминает «голову мертвеца». При микроскопическом исследовании кусочка кожи головы (окраской суданом) почти невозможно найти следов жира. Этот синдром детально изучался рядом авторов, но о генезе его мы мало что знаем. По мнению Мараньона при этом заболевании имеется связь с гипертиреозом, с чем согласиться трудно, так как гипертиреозов мы видим очень много, но липодистрофии типа Баракер-Симонса у них обычно констатировать не удается. Болезнь начинается с похудания лица, затем распространяется до пояса. Иногда сначала худеет одна половина лица, потом другая, и затем уже исчезает подкожная клетчатка на груди. В нижней половине тела подкожный жир не только сохраняется, но даже может накапливаться избыточно.

По мнению некоторых авторов (Мараньон и др.) исчезновение подкожного жира в верхней части тела объясняется тем, что кожа верхней части тела лишается способности накоплять и удерживать в себе жир. Обмен веществ у этих больных нормален. Цондек видит сущность заболевания в трофоневрозе.

Жалобы больных очень разнообразны: вялость, слабость, нервность, зябкость; главным образом, они обращают на себя внимание резким несоответствием между истощением верхней части туловища и ожирением нижней. Заболевание это по преимуществу наблюдается у женщин. Весьма вероятно, что эндокринный момент в генезе этого страдания играет несущественную роль, а причина болезни лежит в заболевании центральной нервной системы.

В терапевтическом отношении будто бы применение маленьких доз инсулина давало благоприятный результат. Нужно, впрочем, помнить, что самое течение болезни бывает медленным, неровным, прерывается длительными ремиссиями, тянется несколько лет и что без всякого лечения также наблюдаются улучшения. Но как правило болезнь все же прогрессирует.

XI. КОСТНЫЕ ЭНДОКРИНОПАТИИ

В. В. Хворов (Москва)

ПАРАТИРЕОИДНАЯ ОСТЕОДИСТРОФИЯ (БОЛЕЗНЬ РЕКЛИНГАУЗЕНА)

Из костных эндокринопатий, т. е. общих поражений скелета, являющихся следствием более или менее определенных изменений в тех или иных железах внутренней секреции, на первом месте стоит болезнь Реклингаузена или, как ее называли и еще называют, osteodystrophia fibrosa cystica generalisata. Заболевание имеет свою историю, тесно связанную с изучением фиброзных остеодистрофий вообще.

В 1876 г. английский врач Педжет описал своеобразное поражение скелета, проявляющееся фиброзным перерождением костного мозга и утолщением, а вместе с тем и размягчением и деформацией костей. Автор назвал его osteitis deformans. В 1891 г. Реклингаузен сообщил об изменениях в скелете больного, умершего после полуторалетнего страдания, проявившихся, кроме утолщений и деформаций костей, также и самопроизвольными переломами их. Ввиду того, что при микроскопическом исследовании этого случая оказалось много общего с тем, что описал Педжет, Реклингаузен считал свой случай вариантом деформирующего остеита. Установив кроме фиброза и утолщения костей образование в последних кист и особых, похожих на саркоматозную ткань разрастаний, Реклингаузен назвал заболевание osteitis fibrosa osteoplastica, относя его, как и болезнь Педжета, к группе метапластических остеомаляций. До последнего времени авторы, изучавшие фиброзные остеодистрофии, считают их, как и Реклингаузен, или родственными, или, наоборот, самостоятельными нозологическими единицами.

Сыграл в изучении вопроса известную роль Костенко, показавший, что анатомическая сущность заболевания сводится не к фиброзу костного мозга, а к первичному поражению костной ткани. Стенгольм доказал, что в основе поражения лежит не воспаление, а особый дистрофический процесс. Термин osteitis поэтому необходимо заменить более подходящим osteodystrophia fibrosa. Хотя это положение было обосновано Стенгольмом еще в 1924 г., до сих пор многие авторы, в частности английские, продолжают оперировать старым термином osteitis.

Osteodystrophia fibrosa, являясь групповым понятием, включает в себя ряд форм, объединяемых своей анатомической сущностью,—osteodystrophia fibrosa deformans (б. Педжета), Leonthiasis osseae, эпулиды, osteoporosis circumscripta cranii (болезнь Шюллера), osteodystrophia fibrosa localisata (костные кисты) и osteodystrophia fibrosa cystica generalisata (болезнь Реклингаузена) и пр. История последней в 1925 г. получила свое завершение: Мандль удалил у больного аденому паращитовидной железы, и больной выздоровел. Этим была доказана связь болезни Реклингаузена с «гиперфункцией» паращитовидной железы. Заболевание, таким образом, является эндокринопатией. Паратиреоидная остеодистрофия—наиболее соответствующий сущности заболевания термин. Допустим и другой термин—остеодистрофия Реклингаузена, но недопустим термин «болезнь Реклингаузена», так как существует другая болезнь, носящая то же имя (неврофиброматоз).

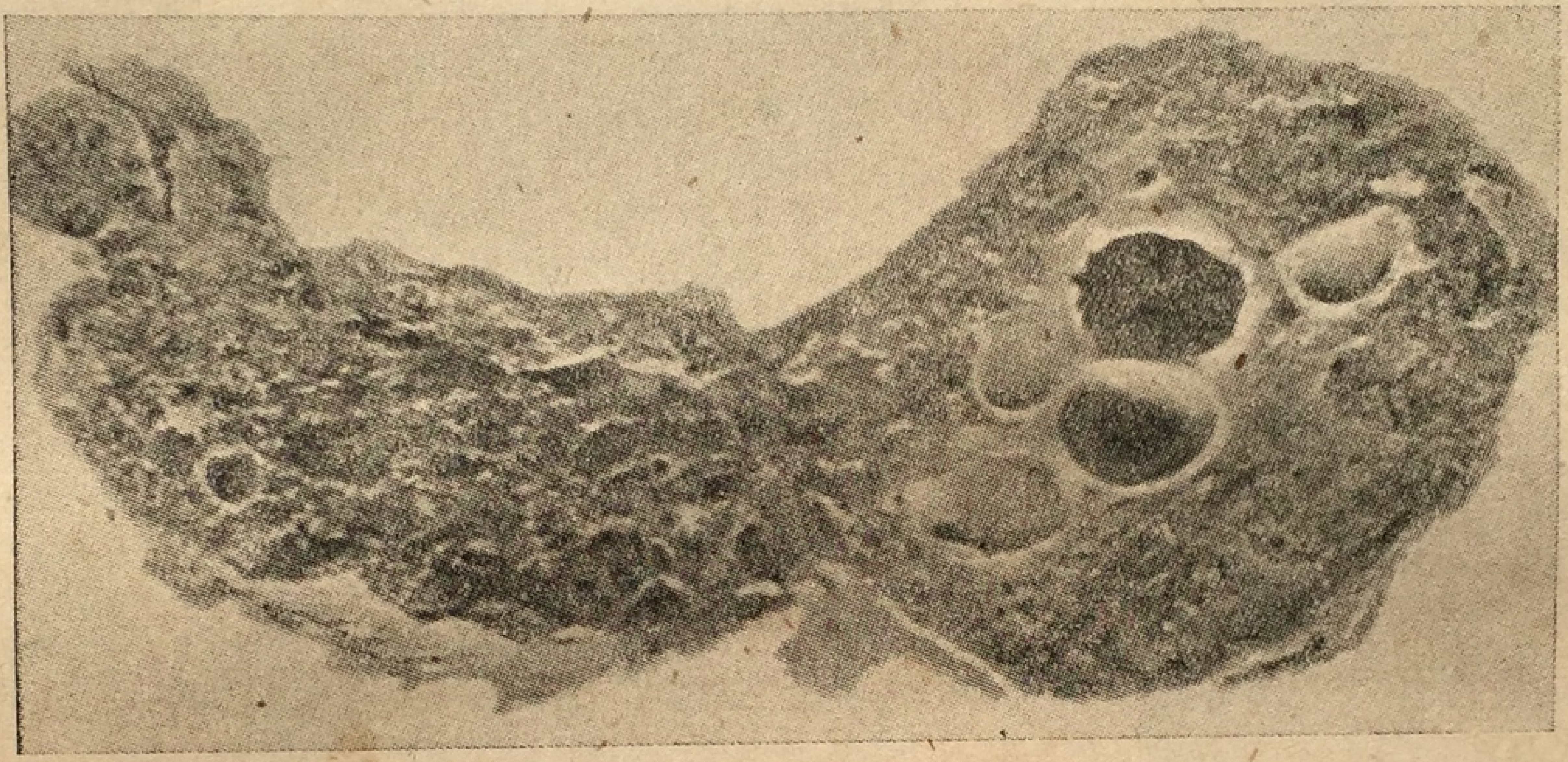


Рис. 254. Распил плеча при паратиреоидной остеодистрофии (А. И. Абрикосов).

Патологоанатомически мы при этой болезни находим в основном следующие изменения. Со стороны внутренних органов часты так называемые известковые метастазы, импрегнация известью артерий, легких, сердечной мышцы, почек и других паренхиматозных органов. Часты камни почек с вторичными поражениями мочевых путей, гемосидероз печени и селезенки. Нередко изменены и органы внутренней секреции, но постоянные, специфические изменения имеются только в околощитовидных железах. В отдельных случаях все они—обычно же одна, реже две—увеличены до размеров каштана, миндаля, голубиного яйца или грецкого ореха. Вес доходит до 5—40 г. Объем увеличен в 50—125 раз. Форма опухоли овальная или бобовидная. Цвет от желтого до светлокоричневого. Иногда внутри нее имеются кистовидные или некротические участки. Описаны случаи нагноения и 2—3 случая злокачественного перерождения (Русаков, Вильдер).

Гистологическое строение опухоли: снаружи соединительнотканная капсула с отходящими внутрь перегородками, по которым идут сосуды. Между перегородками клеточные массы, среди которых преобладают так называемые главные клетки околощитовидных желез, как темные, так и светлые. Коллоид и гликоген, как и у взрослых, обнаруживаются не всегда. По гистологическому строению опухоль, таким образом, соответствует строению околощитовидной железы. Большинство авторов предпочитает поэтому называть опухоль параструмой, некоторые—аденомой.

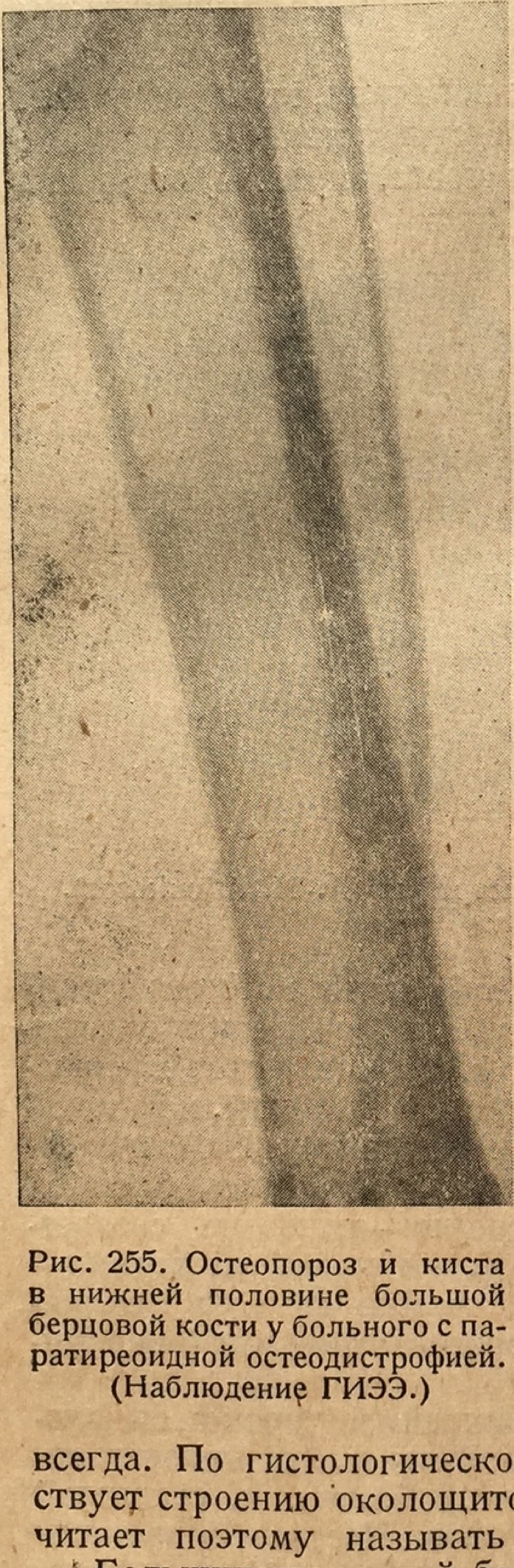


Рис. 255. Остеопороз и киста в нижней половине большой берцовой кости у больного с паратиреоидной остеодистрофией. (Наблюдение ГИЭЭ.)

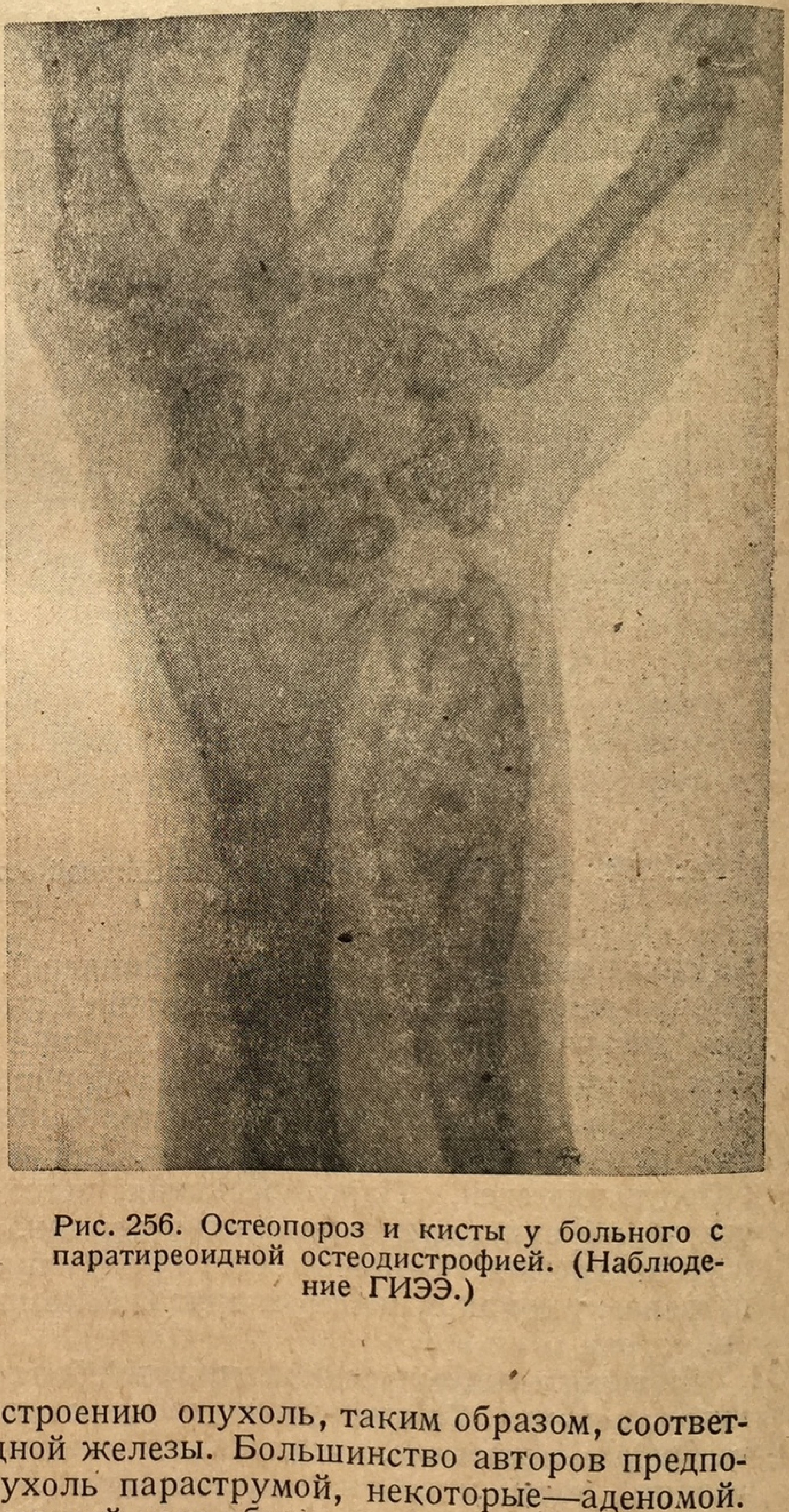


Рис. 256. Остеопороз и кисты у больного с паратиреоидной остеодистрофией. (Наблюдение ГИЭЭ.)

Большинство костей более мягкой, чем обычно, консистенции, иногда они режутся ножом. Некоторые кости, в частности черепные, утолщены, имея на разрезе особую бледнорозовую окраску. В отдельных местах находят более значительные размягчения, деформации, мозоли после бывших переломов, большей или меньшей величины (от микроскопической до головки ребенка) кисты и имитирующие саркому «бурые опухоли». Последние на разрезе довольно мягки, розоватого цвета с коричневым оттенком или бурыми пятнами вследствие отложения гемосидерина. Позвонки иногда несколько сплющены. Суставы и надкостница без изменений, по крайней мере в случаях неосложненных.

Микроскопическое исследование показывает полную перестройку костной ткани. С одной стороны, костное вещество усиленно рассасывается (лакунарным путем), с другой—создается новая кость, частью метапластически, главным же образом остеобластами. В достаточной степени не обызвествляясь, она остается в стадии остеоида. Наряду с последним выступают отдельные солидные костные балки и участки с значительно выраженным склерозом. Реклингаузен эту пеструю картину характеризовал как «überstürzter Umbau»—беспорядочную перестройку скелета. Общеизвестное сравнение Шморля с мозаикой («мозаичная структура») характерна, повидимому, главным образом для остеодистрофии Педжета; при болезни Ренглингаузена «мозаичная структура» или не встречается или выражена крайне слабо. Вильдер в биопсированной кости нашел количества кальция и фосфора равными 11,2 и 0,9% вместо нормальных 22,8 и 14,6%. Помимо всего изложенного, почти постоянны специфичные для остеодистрофии кисты и «бурые опухоли». Последние представляют собой гигантоклеточковые скопления, похожие на саркому. В прежнее время их и принимали за таковую. Так, по Пашутину «неопластическая форма остеомаляции несомненно должна перейти в отдел неоплазм». Нередки ошибки, иногда роковые, при биопсиях. Известны случаи ампутаций по поводу установленной биопсией саркомы, когда последующее изучение костей ампутированной конечности показывало фиброзную остеодистрофию (Герцог, Рен). Об их доброкачественности говорит, помимо их множественности и отграниченности, отсутствие инфильтрирующего роста. Они никогда не прорастают в надкостницу, никогда не дают метастазов. «Бурые опухоли» растут экспансивно, раздувая кость (Голонзко).

Местом образования кист является, повидимому, измененный костный мозг. Стенка их состоит из соединительной ткани. Содержимое—жидкость желтого или темного цвета, иногда с характером коллоида. На происхождение этих кист существует несколько взглядов. По Стенгольму кисты берут свое начало в расширенных венозных и лимфатических сосудах. Автор мотивирует свой взгляд нахождением эндотелия в центрифугате, взятом из измельченных кусочков стенки кисты. По Абрикосову они образуются «за счет отека и разжижения разросшейся соединительной ткани». Русаков допускает происхождение их из расширенных лимфатических пространств вследствие нарушения «хода развития правильного и замкнутого кровообращения» «фиброретикулярной» тканью (см. ниже). Костный мозг претерпевает значительные изменения, обычно характеризуемые термином «фиброз». Гистологически—атрофия с заменой жирового и клеточного субстрата волокнистой соединительной тканью. Русаков, отмечая близость последней по своему морфологическому строению к эмбриональной мезенхиме, предлагает называть ее фиброретикулярной тканью или скелетной мезенхимой. Не считая ее специфичной для рассматриваемого заболевания, а до известной степени даже физиологической (Крич), он настаивает на такой терминологии, «так как термин фиброз костного мозга всегда будет говорить о наличии какого-то болезненного процесса и тем затушевывать сущность явления».

В случаях, далеко зашедших, обычны кровоизлияния, размягчения костей, деформации их, спонтанные переломы, вторичные атрофии и пр.

Все указанные изменения не обязательны, однако, для каждого отдельного случая. Более того, в одной части скелета превалируют одни изменения, в другой—другие, а отсюда крайнее разнообразие анатомической, а значит и клинической картины.

Русаков на основании патологоанатомического изучения своих случаев высказывает предположение, что болезнь может иметь три стадии развития: «начальную, быстро протекающую, без остеоида; затяжную, с остеоидом как признаком истощения костной ткани, и изредка встречаемую конечную стадию самопроизвольного излечения, при которой, как и при первой, нет необызвествленной костной ткани».

Вопрос о том, какие из указанных изменений первичны, какие вторичны, дискутировался много лет. Начиная с Асканази ряд авторов (Русаков, Абрикосов, Василенко, Хандриков) сообщал о наличии при остеодистрофии паραструмы. Связывая этот факт с установленной за последние годы гиперкальциемией, исследователи разбились на два противоположных лагеря. Эрдгейм, Абрикосов и др. считали, что вследствие разрушения костной ткани в кровь вымывается большое количество кальция, что ведет к рабочей гипертрофии регулирующих кальциевый обмен околощитовидных желез. Увеличение последних установлено и при других болезнях, идущих с нарушением минерального обмена,— рахите, остеомаляции, старческом остеопорозе, иногда при миеломах. Наконец, далеко не каждая аденома околощитовидных желез сопровождается поражением скелета. Другие авторы во главе с Гоффгейнцем пришли к обратному выводу. Колоссально увеличенные околощитовидные железы выделяют громадные количества гормона, что ведет к перестройке всей костной ткани с гиперкальциемией, гиперкальцеурией, кальциевыми метастазами и пр. Почти аналогичную картину можно получить экспериментально, вводя паратормон Коллипа (Яффе, Боданский и др.). Аденомы как правило поражают одну железу, а не все, как должно было бы быть при рабочей гипертрофии. Окончательно, как уже сказано, решил вопрос Мандль. Однако нельзя считать остеодистрофию за чистый гиперпаратиреоз. Это заболевание является плюригландулярным, затрагивающим не только минеральный, а, надо думать, и другие виды обмена.

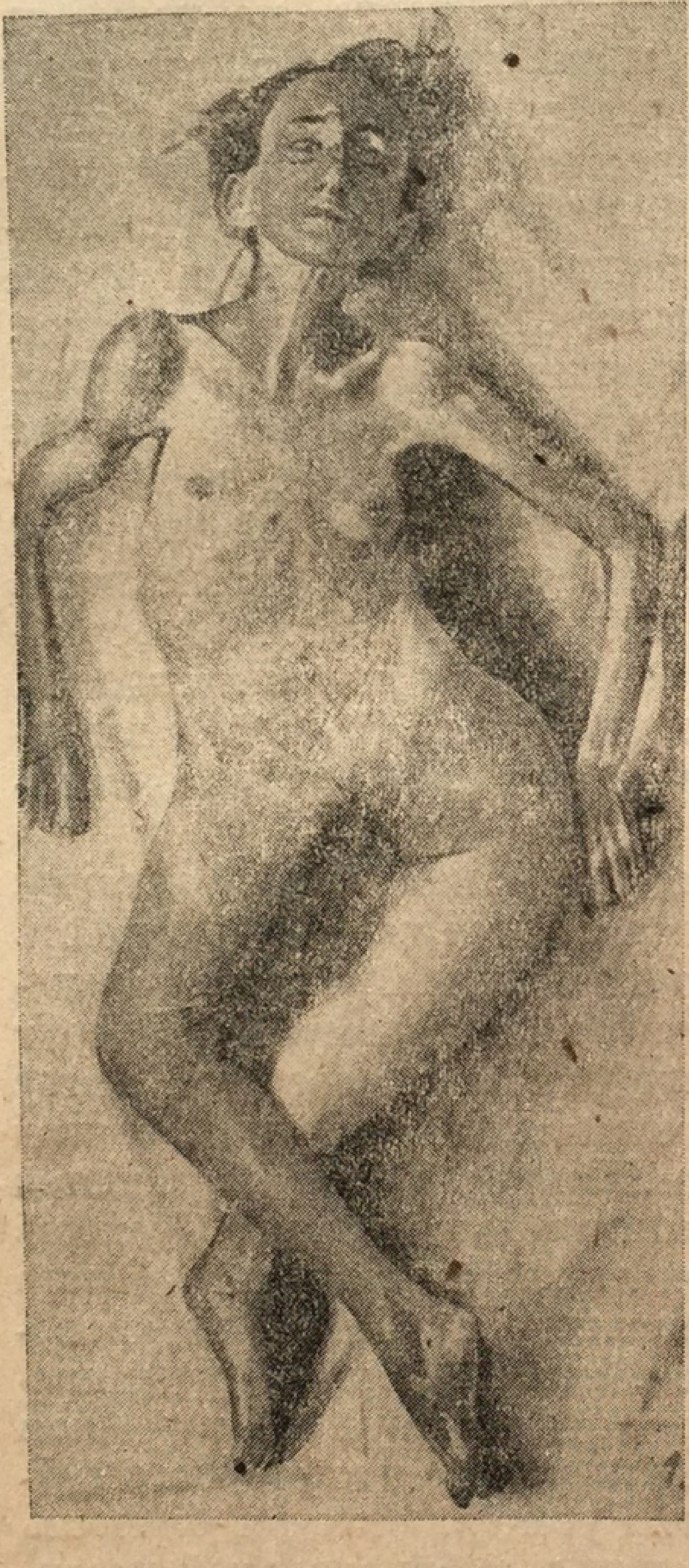


Рис. 257. Труп больной паратиреоидной остеодистрофией (А. И. Абрикосов).

Предположения старых авторов об инфекционном происхождении болезни, в частности о связи ее с сифилисом, о влиянии травмы, артериосклероза, трофических влияний, в настоящее время отпали. Не доказано и влияние на этиологию страдания частых беременностей, нерегулярного питания, светового и пищевого голодания и профессиональных моментов. Наиболее частой причиной дистрофии является токсическая паραструма (аденома околощитовидной железы). Происхождение же последних, как и факторы, делающие их токсическими, совершенно не известны. Женщины заболевают раза в два чаще мужчин.

Перейдем к описанию клиники страдания. Главная жалоба больных— боли в костях, сильные, сверлящие, постоянные. Часты дизурия, почечные колики, желудочно-кишечные расстройства, катаральные явления дыхательных путей, мышечная астения. В далеко зашедших стадиях имеются переломы, иногда спонтанные. Больные выглядят старше своих лет. Непосредственная перкуссия пальцем по черепу дает особый тимпанический звук, похожий на звук при постукивании по спелому арбузу. Сплющивание позвонков ведет к уменьшению роста, иногда на несколько сантиметров; в отдельных случаях—деформация позвонков, симулирующая спондилит. Трубчатые кости в отдельных местах утолщены, в частности фаланги пальцев могут напоминать spina ventosa, а большая берцовая и другие кости—сифилитические периоститы и опухоли. На ребрах и черепе имеются ограниченные утолщения в виде плоских экзостозов. На рентгенограммах—остеопороз, пятнистость, различной величины кисты, иногда с ячеистым строением в виде пчелиных сот. Кости черепного свода тоже порозны и пятнисты, рисунок laminae externa и interna смазан; кости черепа если и утолщены, то далеко не в такой степени, как при дистрофии Педжета. Наблюдается такой же рисунок, а нередко и малатические деформации позвонков, ребер, грудины. В конце концов отдельные кости могут быть изменены до неузнаваемости (рис. 254). Изменения со стороны внутренних органов неспецифичны. Отмечается, главным образом, наклонность больных к почечнокаменной болезни. Помимо функциональных поражений нервной системы, вызванных постоянными болями, отмечается понижение электровозбудимости мышц и нервных стволов (обратное тому, что мы видим при гипопаратиреозе—тетании). Со стороны крови—явления гипохромной анемии. Лейкоцитарная формула без особенных отклонений. Последние выступают при определении в кровяной сыворотке кальция и фосфора: кальция 14—17—20 мг% и более (до 28) вместо 9—12 мг% по де Варда. Как ни характерна, однако, при этой дистрофии гиперкальциемия, отсутствие ее еще не говорит против диагноза. Собрав из литературы 61 случай, мы имели: количество кальция ниже 9 мг%—0 случаев, от 9 до 12 мг%—10 случаев, свыше 12 мг%—51 случай. Однократным исследованием ограничиваться нельзя, так как нередки значительные колебания. Вместе с тем гиперкальциемия возможна при миеломе и других неоплазмах и деструктивных процессах скелета, склеродермии, спондилоартритах и пр. Нормокальциемия при дистрофии пока не получила исчерпывающего объяснения. Возможно, что она имеет место при торпидно протекающем или заканчивающемся процессе, аналогичном переходу базедовой болезни в микседему. По Мандль и Гунтеру нормокальциемия говорит против изменений в околощитовидных железах, но едва ли это так.

Количество фосфора в сыворотке крови снижено: 1—2 мг% вместо 2,5—3,5 мг%. Изменено и отношение кальция к фосфору, а именно вместо обычных 2,0—2,5 мы имеем бо́льшую цифру. Количество калия, повидимому, без особого уклонения от нормы, но коэфициент калий: кальций тоже больше обычного. За последние годы Робизон, Кей и др. начали изучать фосфатазу—фермент, способствующий переводу минеральных солей из крови в костную ткань. По предварительным работам при остеопатиях, в частности болезни Педжета и Реклингаузена, количество фосфатазы значительно увеличено.

Изучение минерального обмена показало отрицательный баланс кальция с значительной гиперкальцеурией. Количество кальция в суточном количестве мочи достигает 1 550 мг (случай Гунтера) (норма 180—250 мг). По Льевру кальцеурия с отрицательным кальциевым балансом могла бы служить ранним диагностическим признаком остеодистрофии еще до появления клинических и рентгенологических изменений. Но гиперкальцеурия может наблюдаться и при миеломах, саркомах и раке костей.

Паразтрумы, с точки зрения эндокринного патогенеза обязательные при всякой остеодистрофии Реклингаузена, прощупываются далеко не в каждом случае, мало того—опухоль не всегда находят и при операции. Паразтрума может исходить из околощитовидной железы, лежащей не на типичном месте, или из добавочной железы. Описаны опухоли, расположенные позади пищевода, в веществе щитовидной или зобной желез, в ретростернальном пространстве, даже около самой дуги аорты, на трахее, на грудных позвонках и т. д. Наконец, параструма может не превышать размеров нормальной околощитовидной железы, что по Льевру не исключает ее паратиреотоксического влияния.

Таким образом, из характерных для остеодистрофии признаков—изменения в костях, гиперкальциемия, гиперкальцеурия и параструма—налицо могут быть только первые, и то не всегда легко диагносцируемые даже опытным рентгенологом.

Начало болезни едва ли можно уловить; течение ее обычно хроническое, хотя отдельные случаи могут сравнительно быстро, в $1^1/_2$—2 года привести к печальному концу. Formes frustes болезни еще никем не описаны, хотя они и вероятны. Общее истощение, известковые метастазы и вторичные инфекции рано или поздно заканчиваются смертью. В некотором проценте случаев присоединяется злокачественное перерождение (саркома).

Диагностика в типичных случаях не трудна, особенно при возможности углубленного обследования больного. В подозрительных случаях необходима рентгенография если не всех, то большинства костей. Диагностика в смешанных случаях может быть чрезвычайно трудна.

Диференцировать по Льевру необходимо от: 1) osteodystrophia cystica localisata, 2) энхондром, 3) инфекционного и паразитарного остеита, 4) болезни Шюллера-Христиана (ксантоматоз), 5) остеосарком и остеокарцином, 6) метапластических эпителиом, 7) миелом, 8) сарком д'Эвинга (ретикулосаркома).

Из диффузных остеопатий каждый раз надо исключить идиопатический остеопсатироз, остеомаляцию (resp. остеопатии вследствие витаминного голодания) и особенно остеодистрофию Педжета.

Лечение до 1925 г. было исключительно консервативным: органотерапия (препараты тимуса, щитовидной железы, костного мозга, семенников), трансплантации (тимуса, эпителиальных телец), вигантоль, соединения кальция, рентгенотерапия. Если первая и вторые имеют лишь исторический интерес, то соединения кальция и рентгенотерапия имеют известный raison d'être, но лишь после экстирпации параструмы, способствуя усилению восстановительных процессов. Каузальное же лечение—только параструмектомия. В доступной нам литературе мы нашли 85 сообщений о произведенных операциях (у нас в СССР пока опубликовано 3 операции—наш случай, Оппеля и Теребинского). Накопился достаточный материал для оценки как результатов операции, так и сопутствующих моментов.

Струмектомия, сама по себе нетрудная, при атипичном положении опухоли, когда последнюю приходится искать не только в пределах шеи, но и средостения, может представить большие затруднения. В обзоре «The Lancet» (2/IX 1933, стр. 548) есть ссылка на одного автора, который в течение 6 лет оперировал больного 7 раз. Только в последний раз он нашел параструму позади грудины. Известно несколько случаев, когда пришлось оперировать вторично, так как удаленный узел имел строение щитовидной железы. Необходимо поэтому контрольное микроскопическое исследование удаленной опухоли на замораживающем аппарате ex tempore до зашивания раны.

Экстирпировать параструму, строго говоря, допустимо только после обнаружения хотя бы еще одной околощитовидной железки. В случаях Бека и Ванке больные погибли через несколько дней после операции от тетании. На вскрытии околощитовидных желез не было обнаружено,—удаленные железы были единственными.

Параструмектомия избавляет больного от его многолетних болей. Гиперкальцеурия и гиперкальцемия быстро сходят на-нет, повышается количество фосфора в крови. Как правило в ближайшие же дни появляются приступы тетании, иногда очень тяжелой, хотя количество кальция при этом иногда и не снижено. Приходится прибегать к назначению per os и внутривенно препаратов кальция, впрыскивать паратиреокрин. Есть смысл назначать их сразу же после операции, не дожидаясь тетании или даже еще до операции. Тетанические приступы объясняют в данном случае тем, что после параструмектомии быстро снижается кальций крови. Организм больного остеодистрофией Реклингаузена привыкает к большому проценту содержания кальция, и нормальные цифры его являются как бы резко сниженными.

Клиническое выздоровление наступает быстро. Для анатомического же выздоровления костной ткани требуется, повидимому, несколько лет. Этот срок, понятно, тем меньше, чем раньше произведена операция.

Отсутствие эффекта от операции, если правилен диагноз, говорит за наличие в организме еще одной паратрумы, кроме удаленной.

Хотя в отдельных случаях хирург встречает непреодолимые затруднения, тем не менее остеодистрофия Реклингаузена не является уже «позорной страницей хирургии» (Заблудовский); параструмектомия при этом неизлечимом до сих пор страдании— одно из блестящих завоеваний нашей науки.

ДЕФОРМИРУЮЩАЯ ОСТЕОДИСТРОФИЯ (OSTEODYSTROPHIA FIBROSA DEFORMANS, MORBUS PAGET)

На истории этого заболевания, более известного под названием болезни Педжета, как и на взаимоотношении ее к паратиреоидной остеодистрофии, мы уже останавливались. Хотя рентгенодиагностика в значительной степени, как и вообще при остеопатиях, повысила наши диагностические возможности, тем не менее сущность этого своеобразного страдания продолжает оставаться загадочной.

Заболевание поражает, главным образом, скелет, но в противоположность остеодистрофии Реклингаузена генерализованные формы сравнительно редки, чаще встречается поражение нескольких или одной кости или даже только отдельного участка кости. Пораженные места утолщены и вместе с тем остеопорозны; в некоторых случаях они так мягки, что на секции режутся ножом. При заболевании черепа толщина черепной покрышки достигает 1,5—2, даже 4 см (случай Кауфмана). На разрезе мы видим чередование склероза (эбурнеация) и участков резкого остеопороза с щелями и пустотами (строение пемзы). Границы между компактным и губчатым слоем стираются. Нарушается вся архитектоника кости. Лобная и затылочная ямки черепа как бы провисают вниз, турецкое седло приподнято вверх; различные отверстия черепа могут при этом смещаться и суживаться. С внутренней стороны черепа—отпечатки сосудистых стволов в виде глубоких бороздок. Подобным же образом изменены отдельные позвонки, а иногда и большинство их, что ведет к деформации (сплющиванию) их. Из длинных костей наибольшие поражения претерпевают кости ног. Они утолщены и вместе с тем дугообразно изогнуты кнаружи. Утолщаются и деформируются, как при остеомаляции, кости таза, грудина, ребра. Иногда утолщены, но крайне редко деформированы кости рук. Поражения костей стопы и кисти сравнительно редки. Костномозговой канал нередко суживается, стенки его теряют обычную гладкость. Костный мозг пораженных костей часто (но не всегда) изменен: цвет его—от красноватого до желтого, консистенция желатинозная, специфические элементы костного мозга заменяются ретикуло-фиброзной тканью (клеточно-фибриллярной по Русакову). Микроскопически, кроме описанной в главе об остеодистрофии Реклингаузена беспорядочной перестройки кости (überstürzter Umbau), можно обнаружить описанную Шморлем «мозаичную структуру». Вследствие совпадения по месту и времени в самых различных комбинациях процессов остеосклероза и остеопороза нормальная и склерозированная ткань чередуются с вновь образованными костными балками. Вследствие постоянной перестройки последние кажутся состоящими из отдельных фрагментов, как мозаика. Новые костные перекладины, часто более солидные и крепкие, чем обычно, пронизывают кость без определенного порядка. В некоторых случаях имеют место кровоизлияния с рядом репаративных процессов, иногда кисты и исключительно редко—«бурые опухоли». В результате всех этих изменений получается, как говорит Кинбек, «своеобразная гиперпластическая дистрофия костей—смешанная порозно-малятическая с искривлениями, а иногда и ломкостью».

Субъективные жалобы сводятся, главным образом, к болям в пораженных костях, в частности черепа. Они могут сопровождаться рядом таких неприятных ощущений, как шум и звон в ушах, головные боли, ощущение резонанса и пр. Боли могут быть беспрерывными и чрезвычайно сильными или, наоборот, незначительными и проходящими. Иногда после перелома боли затихают, что дает основание объяснять их повышенным давлением в костно-мозговом канале и раздражением окончаний чувствительных нервов (Лотш). Монооссальные формы, т. е. поражение единичных костей, годами могут протекать скрыто, определяясь случайно при переломах, на рентгенограмме или вскрытии (Шморль, Шваб). В дальнейшем внимание больных фиксируется на утолщении и деформациях длинных костей, особенно ног, и увеличении головы. Больному приходится время от времени менять свой головной убор на бо̀льший. В одном случае Педжета окружность головы больного с годами увеличилась на 12 см; в случае Коха она равнялась 72 см, а окружность черепа (без мягких частей) у больного Шмидта—63 см. Так как лицевые кости обычно не изменяются, то череп как бы нависает над относительно маленьким лицом, как у гидроцефала. Перкуссия пальцем по черепу дает, я сказал бы, «звук спелого арбуза»—симптом, малоизвестный врачам, хотя на него указывал еще Педжет. Вследствие сплющивания позвонков образуется кифоз или кифосколиоз, уменьшается рост. Грудина выступает вперед, нижние ребра опущены настолько, что лежат иногда в большом тазу на несколько пальцев ниже гребешка подвздошных костей. Последние утолщены и развернуты, мыс выступает вперед, боковые стенки сближены. Вход в малый таз может принять, как при остеомаляции, форму карточного сердца. Вследствие дугообразного изгиба бедер и голени ноги имеют вид буквы О. В конце концов при более или менее генерализованной форме имеется характерная картина: громадная голова, небольшое с глубоко запавшим корнем носа личико, кифотическая грудь и спина, О-образные ноги и длинные, ниже колен руки—фигура антропоидной обезьяны. В отдельных случаях отмечается повышенная склонность к переломам, обычно неплохо заживающим.

На рентгенограммах—утолщение кости с одновременным разрыхлением ее (пятнистый рисунок), часто сужение костно-мозгового канала. Особенно характерен губчатый «ватный» или «курчавый» рисунок резко утолщенного черепа, найти на котором lamina externa и interna чаще всего совершенно невозможно. При переломах линия излома ровная, как при распиле, а не зазубренная, как при обычных переломах, особенно у старых людей.

Со стороны внутренних органов превалируют склеротические и другие возрастные изменения. Особенно резко извиты и уплотнены (правда, не всегда) периферические артерии, в частности височная, по крайней мере при поражении черепа. При значительном утолщении черепа возможно понижение слуха и зрения до полной потери их. Моча, кровь и основной обмен без особых изменений. Гиперкальциемия, на которую ссылаются одни авторы (Бален, Самарин), отрицается другими. По Комперу кальций и фосфор в пределах нормы; баланс кальция положителен, по крайней мере при хроническом течении болезни. Как и при паратиреоидной остеодистрофии, Робизон и Кей нашли значительное повышение в крови фосфатазы. Другие виды обмена не изучены. Психика не страдает.

Этиология и патогенез не выяснены. Инфекционное и воспалительное происхождение болезни, в частности сифилитическое (Фурнье), зависимость от травм (Поммер, Бенке), интоксикаций, например свинцом, и пр.—не доказаны. Ряд авторов во главе с Лери придает значение сосудистым изменениям (резкое обызвествление сосудистых стенок), что влечет за собой ряд нутритивных изменений в соответствующих костях с дистрофиями, некрозом и рядом последующих репаративных процессов.

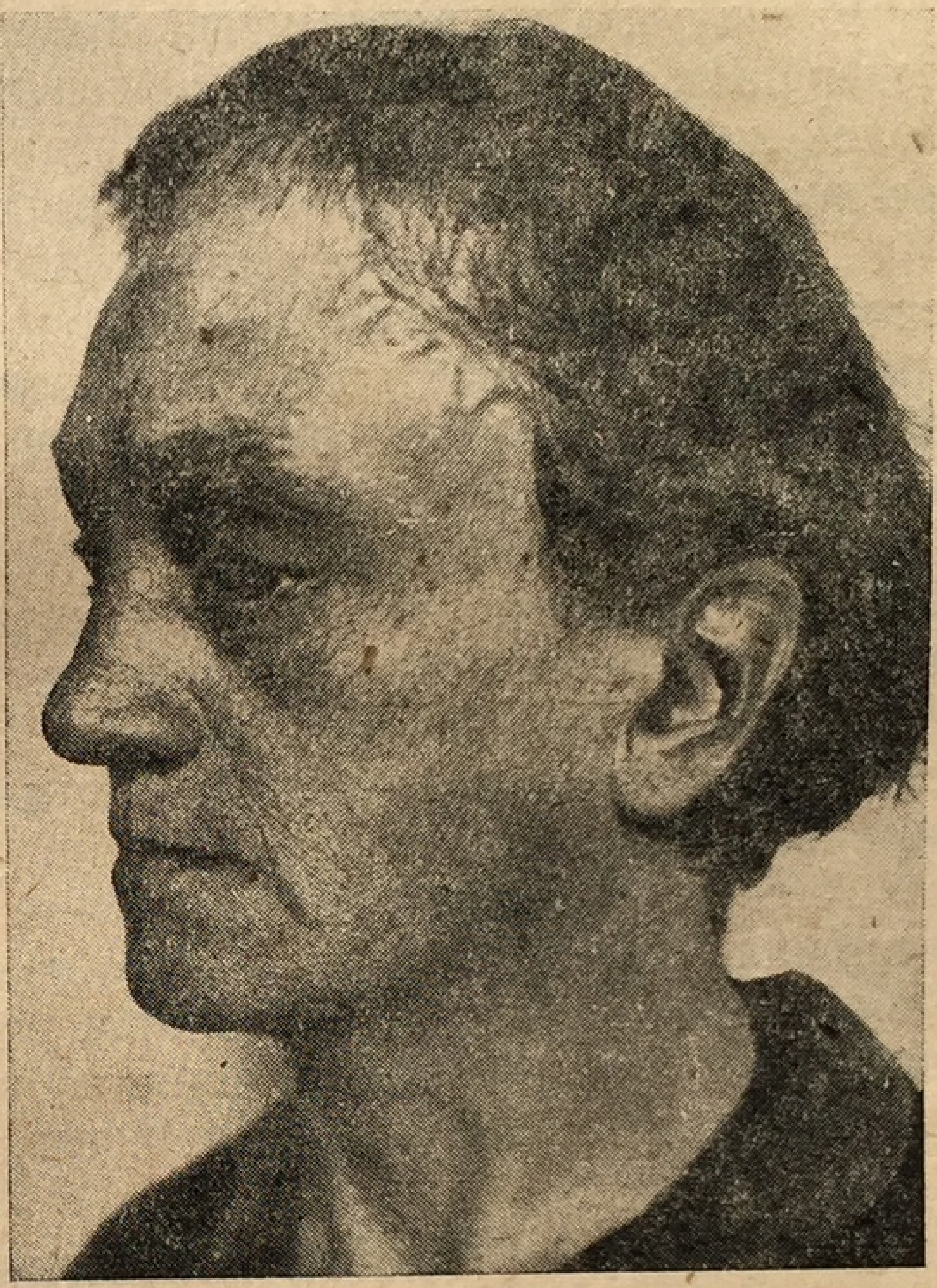


Рис. 258. Гиперостозы и височная артерия больной с деформирующей остеодистрофией. (Наблюдение ГИЭЭ.)

Связь с эндокринным аппаратом предполагалась и предполагается, но не на основании каких-либо конкретных данных, а по аналогии с акромегалией, с паратиреоидной остеодистрофией, остеомаляцией и пр. Некоторые авторы (Бален) предполагают гиперпаратиреоз на основании якобы некоторой гиперкальцемии, хотя последняя если и встречается, то очень редко. По Бергману болезнь Педжета—синдром, выражающийся в расстройстве костного обмена, ведущего к нарушению равновесия между околощитовидными железами и надпочечниками, что определяется чрезмерной деятельностью первых и недостаточностью функции последних. Руммер, наблюдая случай болезни Педжета с одновременным несахарным диабетом, склонен видеть зависимость ее от поражения гипофиза. Все эти указания, однако, пока единичны, и в эндокринном происхождении страдания позволительно сомневаться, особенно если иметь в виду преобладание моноссальных форм.

Некоторые авторы, опять-таки по аналогии с сирингомиелией и табесом, смотрят на деформирующую остеодистрофию как на трофоневроз, а Баскарэ и Декур, учитывая ряд сопутствующих вегетативных расстройств (потливость, расширение сосудов, пигментации и пр.), указывают на возможность первичного поражения в tractus intermedio-lateralis. Анатомического базиса эти предположения, однако, не имеют. Сущность заболевания продолжает оставаться загадочной.

Течение болезни как правило хроническое, иногда десятками лет. Доживая нередко до глубокой старости, больные умирают от маразма, инфекций или различных осложнений. На первом месте из них стоит остеосаркома—по Бэрду в 10% случаев. Большой процент остеосарком—по американским авторам до 80%—констатируется у педжетиков. Отсюда и взгляд на деформирующую остеодистрофию как на предсаркоматозное состояние (Рейнберг).

Раньше болезнь считалась уделом старости. Теперь, когда при помощи рентгеновских лучей возможна ранняя диагностика, описываются случаи в среднем и даже молодом возрасте. Редкая в дорентгеновскую эпоху, болезнь Педжета оказывается сравнительно распространенной. Галлерман из патологоанатомического института Шморля в Дрездене за 1926—1929 гг. на 4 995 вскрытий установил это заболевание в 70 случаях. Всего в иностранной литературе описано приблизительно 600 случаев, у нас—около 30 случаев. Есть основание думать, что встречалось оно и в древности (Рохлин и Рубашева).

Диагноз, возможный прежде лишь в далеко зашедших случаях генерализованного процесса, теперь при использовании рентгенограмм более прост. Формы монооссальные могут поставить в тупик и опытного рентгенолога. В отдельных случаях не помогает и биопсия.

Диференцировать необходимо прежде всего от паратиреоидной и других остеодистрофий, остеомаляции, гиперостотической формы сифилиса, хронического остеомиелита, так называемой мраморной болезни и других остеопатий, а также от костных неоплазм—саркомы, рака, миеломы и других более редких форм.

Лечение—лекарственное, бальнеологическое и физиотерапевтическое—безуспешно, как и рекомендованное некоторыми авторами удаление околощитовидных желез. За последние годы появились сообщения о благоприятных результатах лечения. Так, Дельма Марсале (Delmas Marsalet) достиг значительного улучшения длительным (больше года) применением иррастерина с глюконатом кальция (Sandoz). Вышецитированный Бергман из 18 случаев в 16 получил значительное улучшение, применяя инъекции кортина Гартмана (гормон коры надпочечников). По Николи в 4 случаях боли прекратились под влиянием ультрафиолетовых лучей. Имеются указания на благоприятные влияния внутривенного введения 50% раствора декстрозы. Все эти указания ждут, однако, дальнейших подтверждений.

ОСТЕОМАЛЯЦИЯ (OSTEOMALACIA)

Под названием остеомаляции известно ведущее к различного рода деформациям скелета заболевание обмена веществ, протекающее, главным образом, с перестройкой кости и заменой ее тканью остеоидной, лишенной извести. Необходимо подчеркнуть, что с точки зрения патологоанатома остеомаляция только симптом, наблюдаемый как при общих, так и местных заболеваниях, нозологически совершенно различных, например, при паратиреоидной остеодистрофии, остеодистрофии Педжета, при рахите, при базедовой болезни, в так называемых «зонах перестройки»—«Umbauzonen» (Ситенко). Остеомаляция как симптом в известной степени наблюдается и при беременности (Ганау). Реклингаузен так же, как Пашутин и др., объединил многие из этих клинически совершенно различных форм. Да и современные патологоанатомы не всегда могут провести границу между остеодистрофиями и остеомаляцией (Ланг, Кауфман, Русаков). До сих пор не выяснено окончательно взаимоотношение остеомаляции и рахита. Шморль, Аксхаузен, Христеллер и др. считают их за одну болезнь. По Орту «рахит есть остеомаляция детей, а остеомаляция есть рахит взрослых». Другие, как Рейнберг, например, полагают, что рахит и остеомаляция—различные нозологические единицы. Особенно осторожным нужно быть с так называемым поздним рахитом, диагноз которого по Рейнбергу ставится тогда, когда не может быть поставлен более удовлетворительный и точный диагноз заболевания. Некоторые случаи, описанные как остеомаляция, оказались например, остеопсатирозом (Аксхаузен, Гис, Роос). Понятие остеомаляции получило, таким образом, в патологии человека групповой характер. И даже после выделения авитаминозов, остеопсатироза и остеодистрофий остеомаляция хотя и принимает более определенные, но все еще недостаточно четкие очертания.

Цондек говорит об остеомаляции пуерперальной, ревматически-марантической, юношеской и от голодания. Альвенс различает: 1) остеомаляцию женщин: а) пуерперальную, б) непуерперальную; 2) остеомаляцию мужчин, 3) душевнобольных, 4) старческую, 5) ювенильную. «Голодную остеомаляцию» Цондека Альвенс считает авитаминозом. Подобных классификаций можно привести несколько, но до более углубленного изучения вопроса все попытки к рациональной классификации напоминают, как говорил в свое время психиатр Гох, переливание мутной жидкости из одного стакана в другой —жидкость от этого не проясняется.

Мы остановимся, главным образом, на наиболее изученной пуерперальной остеомаляции. Частая в Китае, встречаемая в Средней Европе, она редка в северных странах, в частности в СССР. Интересно, что в голодные годы заболевания пуерперальной остеомаляцией не участились, тогда как «голодная остеомаляция» появилась в значительном количестве, например, в Вене. О редкости этого страдания говорят следующие цифры: к 1914 г. из всей русской литературы Селицкий смог собрать 71 случай, нам к 1935 г. удалось найти всего около 90 описаний.

При пуерперальной остеомаляции компактная кость во многих местах, и прежде всего в подвергающихся наибольшему давлению, заменена остеоидной тканью без кальция или с незначительным количеством его. По Шморлю имеет место не халистерез, теперь совершенно отрицаемый, а новообразование остеоида без дальнейшего, как в норме, обызвествления. Костные балки атрофированы или совсем без извести, или имеют ее лишь в центре. Костномозговые пространства расширены. Кортикальный слой постепенно истончается. В далеко зашедших случаях кости представляют собой тонкостенные, мягкие, гибкие трубки, наполненные костным мозгом. Последний обычно без особых изменений. Кроме костной установлены изменения в периферической нервной системе типа дегенерации и в мышцах (атрофия и жировое перерождение). Особенно подробно изучался яичник. Многие авторы находили в нем гиалиновое перерождение сосудов, гиперемию и гиперплазию. Другие описывали цирротические и атрофические явления, подобные изменениям в яичниках старых женщин.

Патогенез пуерперальной остеомаляции (а тем более других ее форм) не выяснен. Здесь мы можем перечислить лишь попытки различных авторов объяснить сущность болезни.

Недостаток в пище кальциевых соединений. Штиллинг, Форстер, Гельпеке и др. получали на животных при кальциевом голодании изменение в костях типа остеопороза, ничего общего не имеющего с пуерперальной остеомаляцией. Кислотная теория предложена Шмидтом, который нашел в малятических очагах наличие молочной кислоты, не встречающейся у здоровых. Этот факт позднее не подтвердился. Понижение же щелочности крови, установленное при остеомаляции Бернштейном и др., встречается также при уремии, лейкемии, анемии, лихорадках и других болезнях. Геологическая теория Керера объясняет эндемичность остеомаляции свойством почвы. Бактериальная теория. Петроне и другие, главным образом итальянские, авторы описали определенный вид бактерий, внедрением которых они объясняли остеомаляцию. Пауперизм— плохое питание и одежда, сырое жилище, непосильный труд и заботы. Внутрисекреторные моменты: Фелинг, предложивший для лечения остеомаляции удаление яичников, на основании хороших результатов последнего, говорил об особом трофоневротическом действии яичника на костную ткань. Подхватив эту мысль, многие авторы сводили патогенез заболевания к гиперфункции яичников. В некоторых случаях гистологическое исследование яичников, действительно, говорило об их повышенной функции. Появились, однако, описания и противоположного характера—атрофия яичников, отсутствие в известном числе случаев улучшения от кастрации, случаи остеомаляции у девочек, климактеричек и пр. Теория гиперноварии, таким образом, в значительной степени дискредитируется, тем более что улучшение от кастрации можно объяснить снижением обмена веществ, как это мы наблюдаем, например, при менопаузе. Судьбу яичника разделили щитовидная железа (Генике, Гофман, Пансе), гипофиз (Буб, Паль), надпочечник (Босси), зобная железа (Матти, Сципиадес), околощитовидные железы (Страда, Тодио). Наконец, Бидль, Periц и др. сводят патогенез остеомаляции к плюригландулярному расстройству «особого рода, так как оно поражает только систему, которая находится в связи с известковым обменом и основана отчасти на гиперфункции, отчасти на дисфункции».

Все эти теории не идут, однако, дальше сравнительно мало конкретизированных предположений. Очевидно, мы не в состоянии еще разрешить проблемы. Нужны новые факты, новые данные.

Целый ряд социальных факторов имеет значение в этиологии заболевания, но, повидимому, только предрасполагающее. Подчеркивается обычно влияние затворнического образа жизни, который вынуждены вести, например, магометанки. Предрасполагают будто бы к заболеванию и несомненно ухудшают его частые беременности и лактация. Громадное большинство больных—женщины среднего возраста (30—40 лет), но известны случаи остеомаляции и у девушек, девочек, старых женщин и, крайне редко, у мужчин.

Первым проявлением болезни за редким исключением являются боли в костях (таз, позвоночник, ноги) при движении и стоянии, тяжесть в ногах. Ощупыванием можно определить болевые точки на передней и задней поверхности симфиза, седалищных буграх, остистых отростках III—VIII грудных позвонков, верхней части грудины. В дальнейшем наблюдаются боли и при сидении. Боли тянущие, сверлящие, ревматического характера. Утомительны малейшие движения. Появляется особая «утиная» походка. Если в это время исследовать больного, можно определить повышение сухожильных рефлексов, невозможность отведения бедер вследствие контрактуры аддукторов бедра, парез m. ileo-psoas. Механическая и электрическая возбудимость мышц чаще всего повышена. В случае дальнейшего ухудшения—кифоз грудной, лордоз поясничной части позвоночника, выпячивание вперед грудины, сплющивание с боков грудной клетки, уменьшение роста. Бедра изгибаются вперед, уменьшается угол между бедром и его шейкой. Наибольшие изменения, однако, претерпевает таз. Седалищные кости смещаются внутрь, седалищные бугры несколько кнаружи. Нижняя половина крестца загибается крючкообразно вперед. Вертлужные впадины вдавливаются. Горизонтальные ветви лобковых костей сходятся под углом, иногда почти параллельно друг другу, выдвигая лобок вперед в виде клюва. Нижние лумбальные позвонки суживают вход в малый таз (Красовский), делая его похожим по очертаниям на червонный туз. Выход таза иногда деформируется настолько, что делает невозможным ни роды, ни coitus. Кости черепа обычно не поражены. Наблюдается ряд нервных явлений: невралгии, парезы, параличи. Описаны психопатии. Со стороны внутренних органов характерных изменений нет, обычны катаральные явления, иногда нефропатии, туберкулез, вторичная анемия. Отмечено понижение щелочности крови. Что касается обмена веществ, то имеющийся материал содержит указания, главным образом, относительно кальция. Но и он весьма мал и разноречив: наблюдаются то гиперкальциемия, то, что бывает значительно чаще, гипокальциемия. По Ключевскому обеднение кальцием происходит за счет усиленного выведения его через кишечник. Во всяком случае, при запущенной остеомаляции количество кальция в костях падает до 40—20% (норма 46—60%) (Курдиновский). В общем, клиника заболевания крайне разнообразна в зависимости от периода болезни, сопутствующих поражений (например, тетания), вторичных инфекций и пр.

Течение непуерперальных форм несколько иное. Раньше поражаются позвоночник и грудная клетка, потом нижние конечности и позднее всего таз. При мужской остеомаляции таз задет очень редко. Старческая остеомаляция сопровождается не столько размягчением костей в клиническом смысле, сколько ломкостью их. При голодных остеомаляциях, остеомаляции от одностороннего питания весь симптомокомплекс напоминает обычный остеомалятический, но и в этом случае тоже очень редки изменения таза. Рентгенограммы показывают атрофию кости. Патологическая ломкость костей отмечается редко (Евтифиева). Непуерперальные формы, кроме авитаминозных, resp. «голодных», чаще сопровождаются другими заболеваниями общего характера, как тетания, психопатии, неврофиброматоз, тиреотоксикоз.

Течение болезни зависит от многих условий: быта, питания, возраста и пр. Ничто, однако, так не ухудшает течения болезни, как повторные беременности и лактация. В прежние времена большинство остеомалятичек заканчивало маразмом через 8—10 лет. Раньше двух лет болезнь редко приводила к смерти (Скробанский).

Диагноз в далеко зашедших случаях может быть и нетруден, особенно при помощи рентгенографии и тщательного измерения таза, в начальном же периоде болезнь обычно определяется как невралгия, ревматизм, сифилис и пр. Диференцировать приходится со всеми возможными поражениями скелета, главным образом остеодистрофиями и миеломой; при быстром течении непуерперальной остеомаляции необходимо исключить неоплазму.

По статистике Литцмана в 1902 г. пуерперальная остеомаляция давала 80% смертности, новейшие авторы смертность определяют в 10—15% (Селицкий). Таким образом, прогноз плох только в далеко зашедших случаях.

Кассовичем и Латцко введено лечение остеомаляции фосфором, впервые примененное еще в 1874 г. Мозенгейлем на основании опытов Вегнера, показавших способность фосфора склерозировать кость. Фосфор назначался ими в рыбьем жиру длительно—по нескольку месяцев и более. Выздоровление Латцко отмечал в 78%. Из органопрепаратов рекомендовались адреналин, питуикрин. Отдельные авторы описывали хорошие результаты от препаратов щитовидной железы (по Гоффману также и от антитиреоидина). За последние годы в иностранной литературе описываются блестящие результаты от лечения эргостерином. Немцы рекомендуют препарат «Froossa»—Organkalk Vitamin präparat.

Фелинг в 1887 г., как уже указывалось выше, ввел в терапию остеомаляции кастрацию. Одно время она широко практиковалась, считаясь лучшим способом оборвать процесс. За последние 20—30 лет популярность этой операции значительно уменьшилась. На остеомаляцию уже не смотрят как на гипероварию, с другой стороны—операция не всегда давала улучшение, в иных случаях процесс рецидивировал. Наряду с этим неплохие результаты дает и консервативная терапия. Тем не менее по Селицкому «кастрация, конечно, не может быть окончательно исключена из терапии остеомаляции», но во всяком случае ей должно быть предпослано консервативное лечение и соответствующая профилактика в смысле регулирования образа жизни и питания, предупреждения беременности, прекращения лактации. Диета—молочно-фруктово-овощная. Деформации длинных костей подлежат ортопедическому лечению.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ЛОМКОСТЬ КОСТЕЙ (OSTEOPSATHYROSIS IDIOPATHICA, OSTEOGENESIS IMPERFECTA)

Под этим названием известна особая нозологическая единица, болезнь sui generis, проявляющаяся чрезвычайной ломкостью костей—даже от ничтожных механических нагрузок или травм. Впервые описанная у взрослых в 1825 г. Лобштейном, она была названа им osteopsathyrosis idiopatica. В 1845 г. Фролик сообщил о подобном заболевании у новорожденных и у плодов под названием osteogenesis imperfecta. Позднее было установлено, что заболевание передается по наследству и нередко совпадает с глухотой и синими или голубыми склерами. Описывалось оно кроме Лобштейна и Фролика еще многими, получая в зависимости от взгляда автора на патогенез страдания каждый раз новое название.

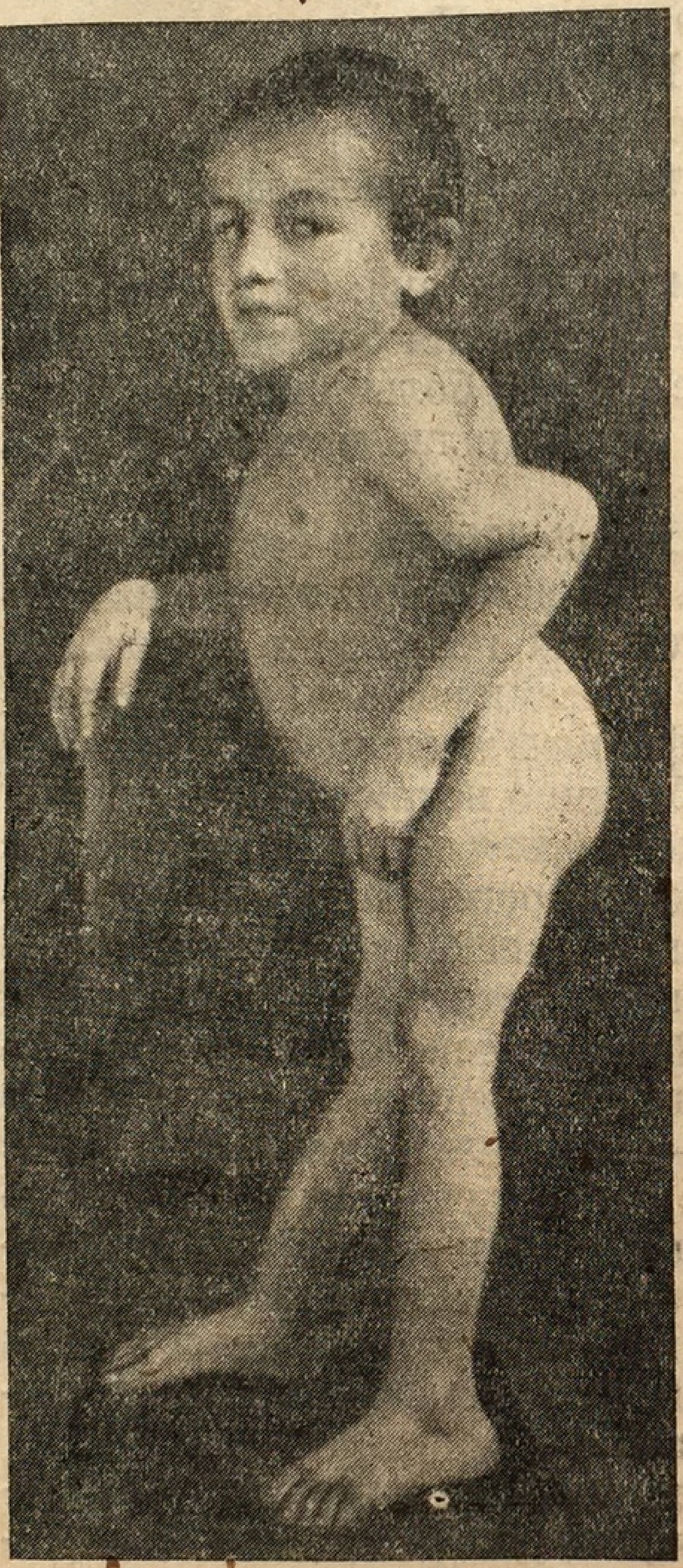


Рис. 259. Больной О. с идиопатической ломкостью костей (наблюдение ГИЭЭ).

Компактный слой костей чрезвычайно тонок, буквально иногда сходит на-нет. Зубы недоразвиты. Под микроскопом отмечается недостаточность оссификации, остеобластов, а в некоторых случаях и костномозговой субстанции. Соединительная ткань, особенно в склерах, чрезвычайно субтильна. Изменения в слуховом аппарате иногда сводятся к отосклерозу, в других случаях имеет место недоразвитие слухового аппарата или даже всей височной кости.

При химическом исследовании костей устанавливается уменьшение в них количества кальция, повышение натрия и калия.

Если нельзя сомневаться в том, что сущность страдания—в дефективности созидающих кость процессов, то установить патогенез этого явления весьма нелегко. Теория трофоневроза, по которой вся суть заболевания—в поражении гипотетических трофических центров, еще никем не доказана. То же надо сказать и о связи несовершенного костеобразования с поражением желез внутренней секреции, в частности зобной, щитовидной и околощитовидной. Наиболее импонирует при современном уровне знаний теория Бауера. Последний на основании гипоплазии сосудистого аппарата, недоразвития склер, недостаточности остеобластов и пр. говорит о недостаточности (Minderwertigkeit) всей соединительной ткани, видя в этом страдании аномалию развития, иначе говоря, врожденное уродство, имеющее наклонность передаваться следующим поколениям.

Клиническая картина выражается в чрезвычайной ломкости костей, проявляющейся в особенно тяжелых случаях еще во внутриутробном периоде. Иногда ребенок внутриутробно и погибает. Число переломов у выживающих детей насчитывается десятками, наступая от ничтожнейших травм или даже обычных физиологических нагрузок, при ползании, попытках встать на ноги, повернуться и пр. После наступления половой зрелости переломы появляются значительно реже. Они сравнительно мало болезненны и быстро заживают, что не уменьшает, однако, костных деформаций, порой весьма значительных. Нередки растяжения и вывихи, очевидно вследствие слабости связочного аппарата. Склеры больных чаще голубого или синего цвета вследствие просвечиваемости сосудистой оболочки. Значительно реже глухота, проявляющаяся обычно в более позднем возрасте. На рентгенограммах видна нежная структура кости с чрезвычайно тонким компактным слоем и остеопорозом. Со стороны крови отмечается лимфоцитоз. Обмен веществ, в частности минеральный, не изучен. Усвоение кальция и фосфора, повидимому, недостаточно (Шабад), хотя имеются и противоположные указания (Зиндлер, Казман, Фредино). Внутренние органы без характерных изменений. Во многих случаях несомненно наследственное предрасположение.

Старые авторы, например, Реклингаузен, osteogenesis imperfecta и osteopsathirosis idiopatica трактовали как различные нозологические единицы. Позднее их начали считать более тяжелой и более легкой формой одного и того же страдания.

Различая osteogenesis imperfecta puerperalis, congenita и tarda, преследуют лишь удобство клинической классификации, имеющей до некоторой степени и прогностическое значение.

Прогноз тем лучше, чем позднее начались переломы и чем они реже. Нередко вследствие ломкости и деформаций страдают функции конечностей, особенно нижних, иногда до полной невозможности ходить без посторонней помощи.

Лекарственное лечение (фосфор, мышьяк, железо, кальций, стронций), органопрепараты (гипофиза, зобной, щитовидной, околощитовидной железы и надпочечника), витамины, физиотерапия (ультрафиолетовые лучи) и, наконец, произведенное в отдельных случаях удаление одной или двух околощитовидных железок определенных результатов не дали.

Для предупреждения деформаций необходимо самым тщательным образом лечить переломы. Из этих же соображений необходимо избегать костных биопсий, что иногда практикуется с диагностическими целями.

ЭКЗОСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ (EXOSTOSIS CARTILAGINEA MULTIPLEX)

Под этим названием известно множественное образование экзостозов в метафизах длинных костей и в хрящевых прослойках плоских костей. Впервые о нем сообщил Купер, а подробно описал его Вирхов.

Сверху экзостозы покрыты гиалиновым хрящом, под хрящом тонкий слой компактной кости, главная же масса их состоит из губчатого вещества. Внутри больших экзостозов—костномозговое пространство. Последнее, как и губчатое вещество, является продолжением такового же материнской кости. Над некоторыми экзостозами имеется суставная сумка, иногда с синовиальной жидкостью.

Форма экзостозов шаровидная, шиловидная, в виде полипа, сталактита, бугра, бесформенного нароста, цветной капусты и пр. Длинные экзостозы в результате мышечной тяги вершиной всегда направлены к середине кости. Величина их различна: от незначительной до размеров головы взрослого человека. Чаще встречаются экзостозы на длинных костях ног, затем рук, на костях таза, лопатках, реже на позвонках, ребрах, черепе. Количество—от нескольких штук до сотни и даже тысячи (случай Хиари).

Внутренние органы и железы внутренней секреции без определенных типичных поражений.

Субъективные жалобы—всевозможные боли, но лишь в случаях прижатия экзостозами мышц или нервных стволов. Объективно констатируются обычно вблизи метафиза различной формы и величины костные опухоли. В редких случаях—парезы или параличи. Исключительно редки спинальные или мозговые явления как результат давления экзостоза на спинной или головной мозг (Оппенгейм). Давление на сосуды может повлечь за собой аневризмы и гангрены конечностей. Экзостозы таза могут препятствовать нормальному родоразрешению. Значительно чаще, почти постоянны, различного рода деформации (genu valgum, manus valga) и укорочение конечностей, особенно верхних. В отдельных случаях только последнее обстоятельство и обращает на себя внимание самих больных или окружающих. Иногда экзостозы заметны уже при рождении, иногда в раннем возрасте, чаще же от 8 до 18 лет. Как правило с наступлением половой зрелости рост их, в общем крайне медленный, прекращается. Появление новых экзостозов обычно сопровождается местной реакцией (краснота кожи, боли). Обратное развитие экзостозов если и бывает, то исключительно редко. Внутренние органы и кровь без особых уклонений. Обмен (минеральный и другие) изучался мало, но, повидимому, и он не представляет ничего патологического. Что касается желез внутренней секреции, то многими авторами сообщались те или иные изменения их, но эти изменения настолько разнообразны, что говорить о какой-либо их специфичности для экзостозной болезни абсолютно невозможно.

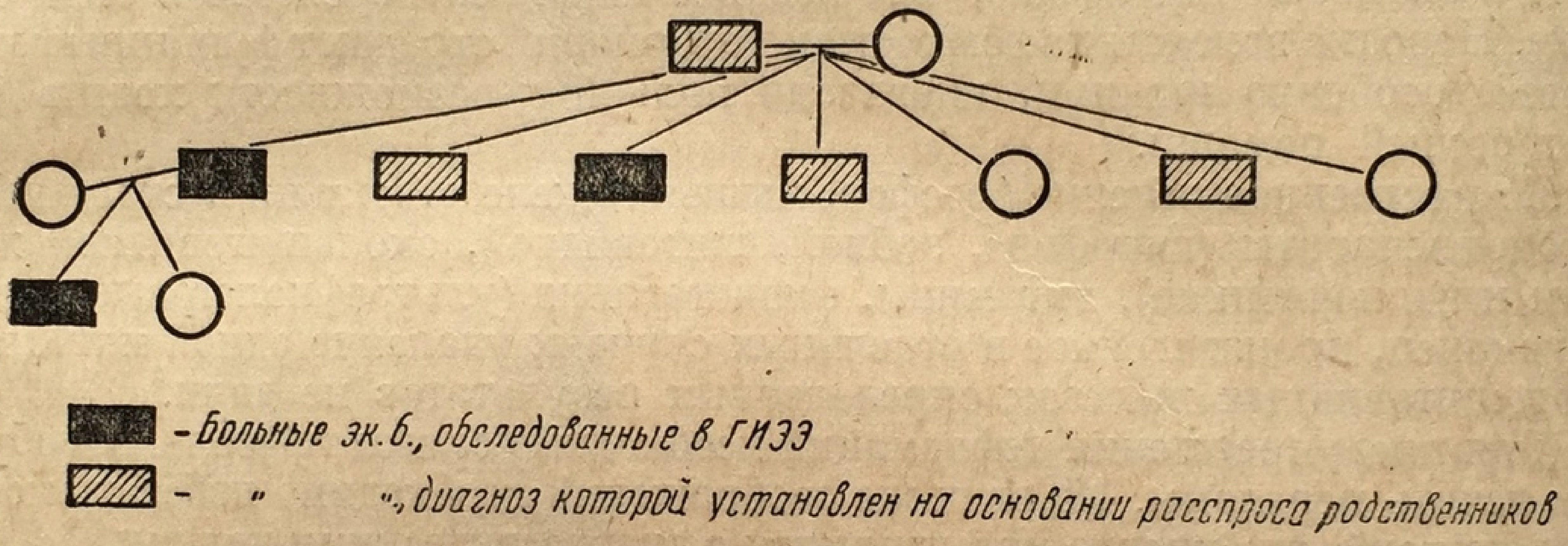

■ – Больные эк. б., обследованные в ГИЭЭ
▨ – " ", диагноз которой установлен на основании расспроса родственников

Рис. 260. Генеалогия семьи В. (наблюдение ГИЭЭ).

Редкая в дорентгеновскую эпоху, теперь экзостозная болезнь диагносцируется значительно чаще, хотя советскими авторами до 1935 г. опубликовано не более ста случаев, тогда как в американской литературе известно много более тысячи описаний.

Патогенез заболевания привлекал к себе внимание многих ученых. Инфекционное происхождение (в частности, сифилитическое), тератоидная теория (рост экзостозов из заблудившихся эмбриональных зачатков), роль атавизма и дегенерации, как и связь с рахитом, теперь отрицаются. Не доказана и зависимость появления экзостозов от поражения соответствующих вегетативно-сегментарных центров (Тардеус) или системная врожденная аномалия всей эпифизарной системы (Мюллер). Не объясняет всех случаев и теория А. Кейта, сводящая это заболевание к диссоциации роста кости в длину и ширину на периферии диа-эпифизарного хряща. Большое внимание привлекала и привлекает к себе теория внутрисекреторного происхождения. С одной стороны, появление экзостозов связано с ростом скелета, совершающегося под влиянием функции ряда желез, с другой стороны—низкорослость больных и, наконец, наличие во многих случаях тех или иных поражений эндокринного аппарата заставляет многих авторов ставить экзостозную болезнь в связь с поражением то гипофиза, то щитовидной или половых желез, то надпочечников. Некоторые причисляют ее к плюригландулярным расстройствам. Все эти соображения, однако, недостаточно доказательны. Правда, экзостозная болезнь нередко совпадает с теми или иными эндокринопатиями, но отсюда еще далеко до патогенетического значения последних. В конце концов на экзостозную болезнь, как и на остеопсатироз, приходится смотреть как на передающуюся по наследству патологическую мутацию, иначе говоря—врожденное уродство (Бауер, Рейнберг, Покровский).

Этиология экзостозной болезни, как и большинства уродств, совершенно неизвестна.

Диагноз при внимательной пальпации костяка больного нетруден. Рентгенограммы делают его несомненным. В отдельных случаях, когда на первый план выступают такие осложнения, как гангрена конечности, аневризма, спинальные, мозговые или менингеальные явления, первичный момент можно недооценить или даже просмотреть.

Прогноз quo ad vitam обычно благоприятен. Что касается функции конечностей, то в той или иной степени она у большинства экзостотиков страдает. В редких случаях возможно злокачественное перерождение.

Лечение экзостозов, как и профилактика их, в сущности, отсутствует. Хирургическое удаление их допустимо лишь при наличии таких осложняющих явлений, как прижатие нерва или сосуда, резкое нарушение функции конечности и пр. В отдельных случаях уместны или даже необходимы ортопедические мероприятия, массаж или электризация, например, для укрепления мышечного аппарата. Детям-экзостотикам необходимо заранее намечать ту или иную посильную для них профессию.

Из рассмотренных остеопатий паратиреоидная остеодистрофия—заболевание несомненно эндокринное. Сказать это про остеомаляцию и деформирующую остеодистрофию Педжета—нельзя, необходимо их дальнейшее изучение. Идиопатическую ломкость костей и экзостозную болезнь, очевидно, необходимо отнести в группу патологических мутаций. Известны и другие поражения скелета, относимые различными авторами к эндокринопатиям, как например мраморная болезнь Альберс-Шенберга, энхондроматоз, Leonthiasis ossea, osteoporosis crani circumscripta (болезнь Шюллера), анкилозирующий спондилоартроз (Оппель) и др. На всех этих формах мы не останавливаемся, так как эндокринный патогенез их еще не доказан.

ОРГАНОТЕРАПИЯ

К. Д. Саргин (Москва)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНОПРЕПАРАТОВ

При необходимости охарактеризовать с точки зрения фармакологии различные продукты желез внутренней секреции—органопрепараты, эндокринные препараты, гормональные препараты и т. д.—прежде всего приходится разобраться в многочисленных понятиях и наименованиях внутрисекреторных препаратов. При фармакологическом изучении каких-либо лекарственных веществ возможен только один единственный подход к ним: это изучение их действия на организм, или, другими словами, изучение тех изменений, которые возникают в организме при введении в него этих лекарственных веществ. Применение этого принципа к препаратам желез внутренней секреции ограничивает круг препаратов такими, для которых их действие на организм может быть доказано.

Очень многие из имеющих широкое распространение препаратов до сих пор не имеют сколько-нибудь серьезных опытных данных для применения. Их назначение с лечебными целями должно рассматриваться как чисто эмпирическое. Если бы эмпирическим путем была установлена несомненная активность и лечебная ценность, то отсутствию экспериментальных данных можно было бы не придавать решающего значения. Практика, однако, показывает, что наиболее верным и несомненным действием обладают такие препараты, для которых это действие может быть доказано в опыте на животных.

Широкое, но мало обоснованное применение препаратов повело к выработке скептического взгляда на большинство эндокринных продуктов. В вышедшем в 1928 г. руководстве известного английского фармаколога Кэшни с добавлениями Эдмэндса и Гэнна в качестве терапевтических активных начал рассматриваются из органопрепаратов лишь адреналин, питуитрин, препараты щитовидной и околощитовидных желез и инсулин. Все прочие препараты характеризуются как неоправдавшие возлагавшихся на них ожиданий. По мнению Кэшни «взгляд, послуживший основанием для изготовления многих из этих экстрактов, мало чем отличается от верований дикарей, что при употреблении в пищу сердца льва можно приобрести его храбрость». Несомненно, что такой взгляд в 1928 г., когда экспериментально уже было установлено хотя бы действие гормона яичника и пролана, является крайним и недостаточно обоснованным. Тем не менее такая точка зрения лишний раз подчеркивает необходимость вдумчивого подхода к органотерапевтическим препаратам.

Старейшим названием препаратов желез внутренней секреции является название «органопрепараты». Происхождение его вполне понятно и связано с тем, что первые шаги на пути применения этих препаратов были связаны с продуктами, выделенными из органов. С момента доказательства внутрисекреторной функции отдельных органов явилась возможность называть такие препараты «эндокринными». Успехи изучения обращения гормонов в организме позволили в последнее время выработать методы изготовления препаратов из мест скопления гормонов или продуктов выделения (моча, кровь). Таким образом, для этих препаратов название «органопрепараты» является мало подходящим. С другой стороны, понятие «эндокринные препараты» включает в себя и изготовляемые из мочи продукты, для которых основным моментом является их происхождение из какого-либо внутрисекреторного органа. Получающее все большее распространение название «гормональные препараты» приложимо к тем из них, для которых может быть точно доказана их гормональная сущность.

В настоящее время некоторыми авторами делается попытка понимать под названием «органопрепараты» все вообще продукты животного организма, включая сюда и пищеварительные ферментные препараты. Вполне соглашаясь с тем, что понятие органопрепаратов более обширно и может включить в себя и группу разнообразных продуктов животного царства, в том числе и многочисленных «лизатов», мы хотим подчеркнуть, что под названием «органопрепараты» широкая врачебная масса и у нас в Союзе и за границей продолжает понимать препараты, содержащие продукты внутренней секреции. Точно так же и «органотерапия» понимается как практическая отрасль медицины, использующая с лечебными целями эндокринные продукты.

Таким образом, гормональными должны быть названы препараты, содержащие вещества, которые могут быть точно охарактеризованы как гормоны, эндокринными—все препараты, содержащие продукты деятельности желез внутренней секреции, включая сюда, конечно, и гормональные. Понятие органопрепаратов должно включать в себя как все перечисленные выше, так и всю массу неопределенных сплошь и рядом неспецифических продуктов животного организма. Отдельную группу составляют вещества, образующиеся в разнообразных органах и тканях организма, имеющие большое значение для организма, но не подходящие под обычное определение «гормона»; таковы в первую очередь гистамин и холин. Будучи несомненно веществами, имеющими лечебную ценность, эти продукты обычно рассматриваются отдельно от эндокринных продуктов в специальном значении этого понятия.

Предметом настоящего раздела являются прежде всего гормональные препараты и затем некоторые из органопрепаратов, лечебная ценность которых не подлежит сомнению, несмотря на то что их эндокринная природа не всегда может быть доказана.

Все органопрепараты, в первую очередь гормональные, должны быть охарактеризованы как вещества, действие которых на организм принципиально отличается от действия всей бесчисленной массы фармацевтических препаратов как растительного происхождения, так и получаемых синтетическим путем. Всякое действие лекарственного вещества на организм зависит от тех изменений, которые наступают в результате этого действия в определенных органах или клетках организма. Само собой разумеется, что все эти изменения, если они преследуют лечебные цели, обычно крайне незначительны и лишь в редких случаях выражены настолько резко, что их можно установить путем микроскопического исследования тканей. При необходимости обозначения наступивших изменений приходится прибегать к понятиям колоидального состояния клетки, поверхностного натяжения, частичной, обратимой, коагуляции белков клетки и т. д. Тем не менее наличие таких изменений, обусловливающих проявление действия препаратов, вне всякого сомнения имеет место. Целью врача является вызвать в клетках изменения такого рода, которые поведут к соответствующему изменению функции.

Из сказанного делается понятным, почему все вообще медикаменты считаются в той или иной степени «ядом». Они ядовиты постольку, поскольку, будучи чужеродными для организма веществами, они насильственно изменяют функцию клеток и, таким образом, проявляют ядовитое действие. Почти всякий лечебный препарат при увеличении дозы может вызвать отравление.

Совсем иную картину мы наблюдаем при изучении вопроса о действии внутрисекреторных препаратов. Содержащиеся в них вещества в условиях нормальной жизнедеятельности являются для организма необходимыми. В случаях недостатка в организме каких-либо продуктов внутренней секреции препараты из соответствующих недостаточно функционирующих органов способны устранить те болезненные явления, которые наступают в результате указанного понижения функции. Всякие патологические явления, отмечаемые при этом, несомненно обусловлены известными изменениями в клетках, которые очень часто не могут быть наблюдаемы. Устраняя болезненные явления, восстанавливая нарушенные процессы обмена и т. д., эндокринные препараты устраняют и те изменения, которые лежат в основе этих уклонений от нормы. Таким образом, для большинства обычных фармацевтических препаратов мы имеем сознательно вызываемое, полезное для больного организма, но все-таки насильственное отклонение от обычной функции; в случае же применения эндокринных препаратов наступившее изменение в клетках устраняется и достигается возвращение к норме.

Подобного рода действие получило название заместительного, а терапия получила название заместительной терапии. Эта особенность принципиально отличает эндокринные препараты от всех других. Тот факт, что входящие в состав эндокринных препаратов активные вещества являются необходимыми для организма и способными осуществлять заместительное лечение, еще не говорит против возможности ядовитого действия этих препаратов. Подобно тому, как повышенная внутренняя секреция может повести к развитию болезненных явлений, эндокринные препараты могут давать обычное фармакологическое действие в том случае, если они будут назначаться не с заместительными целями или же применяться в больших дозах.

Кроме возможности создать замещающее действие, эндокринные препараты могут быть использованы с целью сознательно вызвать состояние, соответствующее тому, которое наблюдается при гиперфункции данного органа, т. е. с целью сознательного получения патологического состояния. Подобного рода значение эндокринных препаратов в медицине довольно ограничено. Попытки использовать продукты желез внутренней секреции таким путем предпринимаются животноводами, ставящими себе цель искусственного повышения плодовитости животных, ускорения их роста, отложения жира, ускорения роста шерсти или, наоборот, создания условий для выпадения оперения и т. д. Мы видим, следовательно, что механизм действия эндокринных препаратов отличен от механизма действия обычных фармацевтических продуктов.

Идеальным способом лечения является назначение таких средств, которые могли бы устранить болезнь или обусловливающую ее причину. Как известно, лечение, которое заканчивалось бы полным излечением, наблюдается крайне редко. В подавляющем большинстве случаев лекарственное лечение оказывает больному пользу лишь путем временного изменения работы отдельных органов или систем организма, устраняет отдельные симптомы болезни и тем способствует улучшению состояния больного. Эндокринные препараты в этом смысле не отличаются от других. Более того, может быть нигде так ярко не выступает симптоматичность терапии, как в случае органотерапии. При желании врача устранить явления недостаточности какого-нибудь эндокринного органа он должен проводить лечение крайне длительно, иногда постоянно и непрерывно, рискуя при перерыве лечения возобновлением болезненных явлений.

Симптоматичность заместительной органотерапии совершенно естественна и понятна: вводимое количество препарата, заменяя на время недостаток в каком-нибудь эндокринном продукте, в каком-нибудь гормоне, требует по использовании его организмом возобновления; лечение здесь, по сути дела, воспроизводит естественную функцию эндокринного органа, в норме функционирующего обычно непрерывно.

Эта симптоматичность действия, выдвигаемая некоторыми как момент, обесценивающий эту область терапии, не может и не должна вызвать разочарования в эндокринных препаратах и подорвать к ним доверие. В самом деле, осуществляя заместительное лечение, органопрепараты устраняют явления болезни и тем самым временно возвращают больному нормальное самочувствие и работоспособность. Длительное лечение дает эффект на длительный период. Это факт огромного значения и говорит сам за себя. Ценность этого факта, однако, делается более значительной, если мы представим себе, что эндокринные препараты оказывают блестящий эффект при тех заболеваниях, при которых до введения в практику этих препаратов медицина была или совсем беспомощной или могла оказывать помощь больным лишь путем сложных и подчас тягостных для них мероприятий. При обсуждении вопроса о ценности органотерапии никогда нельзя забывать также и высокой физиологичности этого вида лечения, а также и того, что при ряде патологических состояний эндокринные препараты являются незаменимыми. Областью действия и применения важнейших органопрепаратов являются серьезнейшие расстройства в процессах обмена веществ, процессы роста и развития организма, сложные явления в женском организме, связанные с зачатием, беременностью, родами и кормлением, имеющие огромное влияние на психическую и физическую жизнь человека патологические явления в половой сфере и т. д., т. е. как раз те случаи, в которых практическая медицина до появления эндокринных препаратов была обычно беспомощна. Мы привыкли к тому, что число применяемых при определенных заболеваниях препаратов обычно является весьма значительным и включает в себя препараты самого разнообразного происхождения (алкалоиды, глюкозиды, синтетические продукты и т. д.). Специфически действующие эндокринные препараты являются в своей области незаменимыми. Замещения их (и то относительного) можно ожидать по линии синтеза тех самых веществ, которые могут быть выделены из эндокринных препаратов, или же синтеза соединений, являющихся по химическому строению близкими аналогами гормонов.

Все продолжающееся и расширяющееся изучение эндокринных продуктов в последние годы привело к обнаружению и выделению веществ, обладающих сравнительно с другими гормонами своеобразным характером действия. В то время как большинство гормонов (что было указано выше) представляет собой продукты, непосредственно проявляющие свое терапевтическое действие в определенном направлении, теперь выделен ряд веществ, действие которых заключается в возбуждении функции других внутрисекреторных органов. Это действие, в той или иной мере присущее всем гормонам, является для данных гормонов их специфической особенностью.

Существенным отличием этих специально возбуждающих гормонов является то, что по отношению к объекту их воздействия, т. е. определенным эндокринным органам, они проявляют до известной степени причинное действие. Действительно, если у больного с патологическими изменениями, обусловленными понижением секреции эндокринного органа, удается вызвать повышение внутрисекреторной деятельности данного органа, то с точки зрения терапевтического эффекта здесь можно говорить до известной степени о причинной терапии. Нельзя, конечно, говорить о причинном лечении в буквальном смысле этого слова, так как терапевтический успех при этом может носить тоже временный характер, ибо он обусловливается введением вещества, замещающего собой недостаток в постоянном естественном возбудителе данной функции. Однако при подобном механизме действия, скорее чем при всяком другом, от эндокринных препаратов можно ожидать стойкого эффекта. Дело в том, что сама возможность внутрисекреторной деятельности органов обусловливается определенным состоянием их строения и развития. Если отсутствие внутрисекреторной функции связано только с недостатком необходимого возбудителя, то терапевтическое воздействие препаратов, содержащих эти возбуждающие действующие начала, будет, конечно, чисто симптоматичным и функция больного органа снова понизится, коль скоро прекратится действие возбуждающего ее препарата. Если же понижение функции связано с недоразвитием органа и воздействие специфического возбудителя может активировать и процесс развития, то такого рода толчок может послужить основанием к уже более длительному терапевтическому эффекту.

Гормоны, действующие указанным образом, получили общее название тропных по отношению к объектам их воздействия. Таким образом, возбуждающий функцию поджелудочной железы гормон носит название панкреатропного, функцию надпочечника—адренотропного, щитовидной железы—тиреотропного и т. п. Наиболее изученный и имеющий большое практическое значение гонадотропный гормон (т. е. гормон, действующий на гонады, половые железы), иначе называемый проланом, вырабатываемый передней долей гипофиза, обладает способностью не только возбуждать секрецию половых желез, но, что особенно важно, вызывать их развитие. До настоящего времени главная масса тропных гормонов выделена из передней доли гипофиза. Практическое значение многих из них еще не очень велико, и они представляют интерес, главным образом, с точки зрения выяснения закономерностей во взаимоотношениях эндокринных органов между собой (корреляция).

Симптоматичность действия органопрепаратов при известных заболеваниях не мешает получению стойкого эффекта. Кроме только что указанной способности гонадотропных гормонов давать длительное улучшение, такого рода действия мы всегда вправе ожидать в тех случаях, где эндокринные расстройства носят временный характер. Такие заболевания известны, например, для околощитовидных желез: таковы механические нарушения, сопровождаемые понижением функции, при удалении щитовидной железы, спазмофилия раннего детского возраста. В случаях, подобных указанным, действие органопрепаратов может быть приравнено к действию обычных препаратов, влияющих также симптоматически при каком-либо остром болезненном процессе. Сходство будет, конечно, только внешним; принципиальное отличие сохраняется.

Вопрос о корреляции эндокринных желез, конечно, не должен и не может выпасть из поля зрения фармакологии. При изучении действия органопрепаратов приходится всегда принимать во внимание их специфические и общефармакодинамические свойства, их «ядовитость», а также и их действие на другие эндокринные органы или взаимодействие с другими гормонами, обычно иллюстрируемое схемами. Считая, что схемы не дают достаточно ясного представления, мы сознательно опускаем их и в дальнейшем при разборе отдельных препаратов ограничимся наиболее яркими примерами взаимного действия гормонов.

При желании подойти к органотерапевтическим препаратам с точки зрения их общей фармакологической характеристики можно отметить несколько весьма любопытных фактов.

Весьма важный вопрос о зависимости быстроты действия от путей введения решается очень просто и стоит в связи с объектами воздействия препаратов. При желании воздействовать на процессы обмена и развития, требующие для проявления определенного и подчас достаточно длительного срока (иногда не только часов, но и дней, например в случае злокачественного малокровия), разница в способах введения сколько-нибудь существенного значения не имеет. Получить более быстрое действие от инсулина при внутривенном введении сравнительно с подкожным впрыскиванием не удается. То же, в еще большей степени, можно сказать и о препаратах, назначаемых при злокачественном малокровии.

Выбор путей введения органопрепаратов обычно стоит в зависимости от стойкости их действующих начал. Будучи веществами, чрезвычайно близкими организму, обладая высокой физиологичностью, гормоны тем не менее в очень многих случаях оказываются крайне нестойкими и чрезвычайно легко разрушаются, особенно в желудочно-кишечном тракте. Воздействие пищеварительных ферментов губительно отзывается на многих гормональных препаратах, инактивируя их в чрезвычайно короткое время. Поэтому очищенные эндокринные препараты чаще, чем какие-либо другие, применяются путем впрыскиваний, преимущественно подкожно. Особенно подвержен разрушающему действию пищеварительных ферментов инсулин, легко разрушаются препараты задней и передней долей гипофиза, околощитовидных желез и др. Другими моментами, оказывающими разрушающее действие на вводимые органопрепараты, являются влияние печени и иногда щелочная среда крови. В этом отношении особенно ярко выступают свойства адреналина, не только чрезвычайно легко разрушаемого печенью, но в течение короткого времени теряющего свою активность от пребывания в крови.

Вопрос изучения выделения из организма вводимых извне с терапевтическими целями эндокринных препаратов стоит в самой тесной связи, с одной стороны, с возможностью и умением определять соответствующие гормоны в выделениях организма, а с другой—в связи со стойкостью этих гормонов в организме. Само собой разумеется, что в подавляющем большинстве случаев при назначениях эндокринных препаратов при гипофункциях эндокринных органов ожидать выделения гормональных начал не приходится, поскольку все введенное количество будет нацело утилизироваться организмом. Точно так же не приходится думать о возможности обнаружения в выделениях легко разрушающихся препаратов. Выделяемыми и доступными определению в выделениях могут быть лишь те эндокринные препараты, про которые можно с уверенностью сказать, что они являются стойкими (половые гормоны) и для которых, к тому же, имеются достоверные методы определения.

Крайне важным с точки зрения общей фармакодинамики представляется вопрос о возможности кумулятивного действия органопрепаратов. Из только что сказанного о легкой разрушаемости большинства гормональных продуктов и об их использовании организмом вытекает, что ожидать кумулятивного действия в большинстве случаев не приходится.

Экспериментальными наблюдениями на животных установлен следующий, крайне интересный факт: одно и то же количество эндокринного препарата обычно дает бо́льший эффект, если оно будет введено в несколько приемов; будучи введено все сразу, оно оказывает меньшее действие. В известных случаях это свойство выражено настолько резко, что доза, дающая несомненно большой физиологический эффект, но не вызывающая явлений отравления, при дробном введении оказывает токсическое действие (действие гормона околощитовидных желез на собак). В объяснении этой своеобразной особенности органопрепаратов главную роль играет то обстоятельство, что постепенное введение малыми дозами больше соответствует обычному для нормального организма постепенному поступлению в кровь продуцируемых внутрисекреторными органами гормонов. Единовременно вводимое большое количество препарата часто не может быть использовано организмом, тогда как возможность разрушения введенных нестойких веществ или выделения стойких при этом сохраняется.

Дробным введением легче удается поддержать на длительный период в крови нужную концентрацию данного гормонального продукта, что обеспечивает возможность наилучшего проявления действия введенного вещества.

Весьма любопытным является вопрос об отношении между токсическими и лечебными дозами эндокринных препаратов, т. е. так называемый вопрос о терапевтическом коэфициенте, или терапевтическом индексе. Общеизвестно, что чем этот индекс препарата выше, т. е. чем способная вызвать отравление доза дальше отстоит от лечебной дозы, тем применение такого препарата безопаснее. С этой точки зрения органопрепараты могут быть разбиты на две противоположные друг другу группы. Особенно интересны в этом отношении те препараты, дозировка которых без опасности может увеличиваться практически почти безгранично. Наиболее ярким примером последнего положения является гормон яичников, обычно назначаемый в количестве нескольких десятков (40—80) и сотен (100—200) условных единиц действия (см. дальше), а иногда назначаемый даже десятками тысяч или даже доводимый до ста тысяч единиц в одной дозе. Обратно этому на примере инсулина мы встречаемся с таким положением, где незначительная передозировка может повести к тяжелой картине отравления и где поэтому применение препарата должно проводиться с соблюдением известных мер предосторожности.

На крайне важный в общефармакологическом смысле вопрос о синергетическом и антагонистическом действии отдельных эндокринных препаратов между собой приходится ответить в том смысле, что эти вещества в чрезвычайно высокой степени способны взаимно угнетать и усиливать действие друг друга. Это является вполне понятным, поскольку вся корреляция органов внутренней секреции построена на таких именно процессах. Особенно яркие примеры сказанного будут приведены при рассмотрении отдельных препаратов.

Здесь сейчас интересно отметить то обстоятельство, что эта сложность обусловливается не только разнообразным действием препаратов из разных органов, но иногда и различным действием разных гормонов из одного и того же органа. Гормон роста из передней доли гипофиза, напр., в значительной мере теряет способность проявлять свое действие вследствие присутствия в недостаточно очищенных препаратах так называемого тиреотропного гормона, т. е. гормона, активирующего функцию щитовидной железы. Сказанное делается понятным, если мы вспомним о классических опытах кормления головастиков щитовидной железой, где в результате такого кормления наступает в связи с повышением процессов обмена ускоренное развитие и превращение головастиков, еще не успевших достигнуть определенного размера, в карликовых лягушек.

Из общей фармакологии известно, что реакция на лекарственные вещества больного организма может значительно отличаться от реакции здорового. Органопрепараты в этом случае занимают опять-таки исключительное положение. Мы очень часто встречаемся с такими фактами, где хорошему и иногда блестящему терапевтическому эффекту у больных с гипофункцией какого-либо эндокринного органа может быть противопоставлено почти полное отсутствие проявления какого-либо эффекта от тех же доз тех же препаратов у здорового человека. Если препараты задней доли гипофиза оказывают при слабости родовой деятельности блестящий возбуждающий эффект на матку, то те же препараты не оказывают никакого действия на матку небеременную. Если женский половой гормон способен устранять явления недостаточности при гипофункции яичников, то не только терапевтическими дозами соответствующих препаратов, а даже дозами, значительно их превосходящими, не удается вызвать картины гиперфункции женской половой сферы, если функция яичников нормальна.

По отношению к органопрепаратам может наблюдаться идиосинкразия. Насколько это явление связано с самой молекулой гормонов или насколько оно зависит от сопровождающих гормоны всевозможных, в первую очередь, конечно, белковых продуктов, сказать трудно. Описаны случаи редкой реакции некоторых больных на инсулин определенных серий, проявляющейся независимо от высокой чистоты препарата. Отсутствие этой реакции на препараты других серий позволяет думать, что в таких случаях причину следует искать в сопутствующих веществах белкового характера. Некоторые лабораторные работники, соприкасающиеся с порошкообразным инсулином, иногда реагируют на малейшие следы распыленного в воздухе препарата острой реакцией со стороны верхних дыхательных путей, причем другие органопрепараты белкового происхождения и тоже в виде порошка такой реакции не вызывают. В этом случае, где отмечается реакция на всякий инсулин, повторяющаяся со строгой закономерностью, можно скорее думать не о примесях к препарату как о причине такой реакции, а о самой молекуле гормона.

Из всего сказанного вытекает, что ожидать развития привыкания к органопрепаратам не приходится. Все, что нам известно о физиологии желез внутренней секреции, и многочисленные опыты по изучению реакции организма на выделенные из эндокринных органов продукты говорят против такой возможности. При длительном лечении органопрепаратами иногда отмечается необходимость с течением времени прибегать для получения достаточного терапевтического эффекта к постепенно увеличивающимся дозам. Попытки объяснения этого обстоятельства как привыкания к препаратам не имеют достаточно оснований. Наиболее вероятным в таких случаях является предположение о прогрессировании основного заболевания и в связи с этим об увеличении потребности в соответствующем гормоне.

Прекращение обычной острой реакции животных на различные органопрепараты можно иногда наблюдать в тех случаях, где введение препаратов проводится очень часто и объектом действия их являются такие процессы и органы, которые позволяют говорить об их истощении. Имеются наблюдения, что ежедневные введения адреналина через 15—20 дней перестают вызывать у кроликов переход гликогена печени в глюкозу, что длительное введение гонадотропного гормона гипофиза перестает давать специфические для действия этого гормона изменения в яичниках и т. д. Перерыв в применении этих препаратов вызывает восстановление обычной реакции на них. Сами по себе процессы перехода гликогена в глюкозу или образования фолликулов в яичнике могут рассматриваться как такие, проявлению которых положен известный предел. Под привыканием в обычном смысле (морфий, мышьяк, кокаин) в фармакологии принято понимать развитие в организме своеобразной невосприимчивости к ядам, основанной на какой-то способности клеток разрушать эти яды. В приведенных примерах мы видим нечто совершенно другое.

Совсем иначе обстоит дело в смысле возможности выработки в организме антивеществ по отношению к определенным гормонам. Имеется ряд наблюдений, позволяющих сделать подобный вывод. Наибольший интерес представляют те опыты, в которых удалось выделить из организма животных, длительно получавших определенные гормоны, вещества, обладающие способностью нейтрализовать специфическое действие этих гормонов. Веществам, обладающим такими свойствами, с полным правом может быть присвоено название антигормонов. С наибольшей очевидностью образование антигормонов доказано для гормонов передней доли гипофиза, в частности для многочисленных тропных гормонов и для гормона роста из той же передней доли гипофиза.

Наиболее вероятным для объяснения факта образования антигормона является предположение Коллипа о том, что антигормоны всегда имеются в организме и что при определенных условиях количество их может увеличиваться в степени, позволяющей их изолировать. Таким образом хорошо объясняются такие методы получения антигормональных препаратов, которые сводятся к приготовлению препаратов из крови животных после удаления у них определенных эндокринных желез и, следовательно, создания благоприятных условий для развития антивеществ.

Успехи органотерапии последних лет и особенно далеко продвинувшееся изучение химического строения гормонов в настоящее время позволяют пользоваться в некоторых случаях столь высоко очищенными препаратами, что для получения достаточного эффекта иногда приходится прибегать к чрезвычайно малым дозам. В известных условиях опыта на переживающих органах можно наблюдать несомненное действие от пропускаемых растворов адреналина в отношении один к сотням миллионов или даже к миллиардам; 1 г кристаллического гормона (образующегося в яичнике), вызывающего течку у животных, способен воспроизвести этот эффект у 10 млн. кастрированных мышей, другими словами, $^1/_{10\,000\,000}$ часть грамма препарата способна проявить специфическое действие у одной мыши. Эти и подобные им примеры создали представление о том, что указанные достижения органотерапии подтверждают учение о гомеопатии. Такого рода мнение является плодом недоразумения. Дело в том, что гомеопатия к вопросу о малых дозах подходит совершенно иначе. Гомеопаты считают, что вещество при дроблении (и разведении) приобретает некие активные свойства, «динамизируется». Малые активные дозы гормонов обладают тем же самым действием, что и большие дозы того же гормона, не приобретая при разведении никаких новых свойств (опыты Кравкова на переживающих органах с пропусканием через их кровеносные сосуды разных веществ, в том числе и адреналина, как относящиеся скорее к области «парафармакологии» и стоящие за пределами фармакологии, здесь в виду не имеются). Действие гормонов прямо пропорционально дозам и имеет под собою совершенно определенную материальную основу. Применяемые гомеопатами разведения сплошь и рядом достигают той степени, при которой 1 см³ раствора не может содержать даже одной молекулы вещества. Сравнение минимальных активных доз некоторых ранее известных веществ, например, алкалоида аконитина, и гормонов показывает, что разница между ними вовсе не так велика, как это может показаться с первого взгляда.

Другой важнейший и основной принцип гомеопатии—similia similibus curantur (подобное лечится подобным)—органотерапией не только не принимается, но в основном способе лечения эндокринными препаратами (заместительная терапия) полностью опровергается.

В последнее время в терапии приобретают все большее значение различные витаминные препараты. Если еще в самом недалеком прошлом витамины фигурировали в качестве добавочных факторов питания, то теперь, в связи с возможностью иметь витамины в химически чистом виде, эти продукты уже включаются в число фармацевтических препаратов. В соответствующих разделах настоящего руководства приведены соображения, позволяющие проводить аналогию между гормонами и витаминами несмотря на ряд существенных различий между ними. С одинаковыми, если не с еще бóльшими основаниями, может быть проведена аналогия между лечением витаминами и гормонами. В самом деле, отправной точкой применения тех и других являются случаи недостатка их в организме. Благоприятное терапевтическое действие гормональных и витаминных препаратов связано с продолжительным введением их; в случае прекращения лечения оно может сменяться возобновлением болезненных явлений (если при этом не изменятся условия питания). Таким образом и те и другие препараты заменяют собой недостаток в известных продуктах и действуют симптоматически. Аналогия может быть проведена и дальше. Химическое изучение витаминов продвинулось настолько далеко, что сейчас уже с практическими целями изготовляются синтетические витаминные препараты. Как и гормональные, они обладают чрезвычайно высокой активностью. Области применения витаминных препаратов начинают самым тесным образом соприкасаться с областью применения эндокринных продуктов. В качестве примера достаточно сослаться на витамин D и гормон околощитовидных желез, действующих на минеральный обмен, в первую очередь на кальций. Наконец, главное различие в происхождении витаминов и гормонов—первые обычно поступают в организм извне с пищей, вторые образуются в самом организме—может в некоторых случаях значительно стушевываться. Все более и более приобретают значение препараты печени, применяемые при злокачественном малокровии и рассматриваемые если и не как гормонопрепараты, то во всяком случае как органопрепараты. По последним данным витамины накапливаются в этом органе из продуктов переваривания белковой пищи в желудке. С другой стороны, в эндокринных органах, в частности в надпочечнике, обнаружены различные витамины (A, C), которые, если и объяснять их присутствие как результат накопления, находятся там в количествах, неспособных на сколько-нибудь долгий срок предотвратить развитие соответствующих заболеваний при отсутствии данных витаминов в пище, и таким образом не могут рассматриваться в качестве запасов на случай витаминного голодания организма.

Кроме изложенных выше своеобразных свойств органопрепаратов имеется еще одно обстоятельство, отличающее их от большинства других фармацевтических продуктов. Вопрос касается тех методов анализа, при помощи которых устанавливается доброкачественность органопрепаратов. По понятным соображениям продукты, изготовляемые из органов животных, больше чем какие-либо другие могут отличаться по своей активности друг от друга; эта возможность усугубляется весьма разнообразными методами изготовления препаратов и указанной выше легкой изменяемостью многих гормонов. Задача определения качества препаратов полностью решалась бы при наличии точных химических методов анализа. Однако, для подавляющего большинства таких химических методов не имеется. Отсутствие их для препаратов с неизвестным химическим составом понятно само собою; препараты с хорошо изученными действующими началами не могут быть испытываемы химическим путем по соображениям чрезвычайной сложности таких испытаний, связанной с необходимостью обработки громадных количеств препаратов для выделения минимальных доступных химическому определению количеств действующих начал.

Выходом из положения является так называемая биологическая оценка препаратов. Как показывает само название, в основе этого метода лежит биологическое испытание, биологический эксперимент. В данном случае имеется в виду не биологическое исследование, применяемое в фармакологии вообще по отношению ко всем препаратам как метод изучения их действия, а такого рода исследование, которое позволило бы не только установить качественный характер действия, его специфичность, но, самое главное, позволило бы провести количественное определение действующих начал. Такого рода исследование ведется путем установления в опыте определенного физиологического эффекта; определяется доза препарата, способная воспроизвести специфичный для данного препарата эффект.

Само собой разумеется, что биологическое испытание есть понятие растяжимое. В качестве живого объекта могут быть взяты самые разнообразные животные, поставленные в различные условия питания и содержания; могут быть взяты здоровые и в искусственно вызванном патологическом состоянии животные. Далее, опыты можно проводить на отдельных органах, поставленных в условия переживания, и, следовательно, сохраняющих основные биологические процессы и потому также подходящих под понятие живого объекта. Бесконечное разнообразие и вариации в реакции однотипных живых объектов делают крайне затруднительным получение прямого ответа при количественном испытании препаратов. В самом деле, если на данном живом объекте получается эффект от определенной дозы препарата, то для количественного измерения необходимо, чтобы эта сумма эффекта всегда получалась от этой дозы. На самом деле этого никогда не бывает. Для того чтобы вызвать подъем кровяного давления у двух разных собак на одну и ту же высоту, всегда нужны разные дозы адреналина; для сокращения препаратами задней доли гипофиза маток разных животных нужны различные количества препаратов; для достижения одного и того же уровня падения сахара в крови у разных кроликов нужны иногда в десятки раз разнящиеся между собой дозы инсулина и т. д. Все эти примеры с очевидностью показывают, что биологический эксперимент в обычном виде не дает возможности делать количественных выводов о действии препаратов.

Биологический эксперимент при сравнении его с обычными химическими методами имеет часто еще один недостаток: оценка результата может быть субъективной со стороны исследователя. С целью избежать ошибки в этом направлении всегда стараются выбирать среди доступных и подходящих методов такие, которые позволяли бы регистрировать данные опыта механическим путем, не допускающим произвольного толкования (графическая запись результатов, цифровые данные и т. д.).

Для того чтобы придать биологическому исследованию необходимую степень точности, имеется два главных пути. Первый заключается в возможном увеличении числа подопытных объектов (животные, переживающие органы) с тем, чтобы таким образом получить средние данные, представляющие достаточную достоверность и дающие основание говорить, что данной дозе соответствует данный эффект. Второй путь заключается в сравнении получаемого действия от испытуемого препарата с действием, получаемым в том же опыте от однотипного препарата, обладающего постоянным эффектом, так называемого стандартного препарата. Само собой разумеется, что второй способ проверки данных опыта является более отвечающим цели, чем первый. Во всех тех случаях, где есть возможность изготовления такого стандартного препарата, биологическое испытание ведется с непременным применением этого препарата для контроля. Без сравнения со стандартом испытываются лишь такие препараты, для которых стандартных препаратов пока получить не удалось. Применение стандартных препаратов позволяет проверять реактивную способность животных или переживающих органов и тем устраняет опасность ошибки, зависящую от колебаний в индивидуальной чувствительности.

Проверка реактивной способности объектов, на которых производится испытание, не всегда возможна непосредственно во время опыта. В некоторых случаях приходится испытывать сопротивляемость животных по отношению к стандартному препарату лишь по истечении довольно значительного времени, в течение которого полностью прекращается действие испытываемого препарата и реакция организма возвращается к норме.

Иногда, особенно при испытании препаратов на больших группах животных в остром опыте, приводящем к очень резким, часто необратимым изменениям у подопытных животных, стандартный препарат испытывают не на тех животных, которым вводится испытуемый препарат, а на других. В этих случаях для получения пригодных для сравнения данных требуется, чтобы все животные были одного возраста, часто и пола, веса, содержались в одинаковых условиях, получали одну и ту же пищу и т. д. Средние данные результата действия стандартного препарата на контрольных животных позволяют заключить о реактивной способности всех находившихся под опытом животных.

Расчет активности препаратов путем количественного биологического испытания в фармакологии применяется не только по отношению к органопрепаратам, где он имеет особенно широкое применение, но также и по отношению ко многим растительным продуктам. Во всех этих случаях пользуются для обозначения активности препаратов так называемыми единицами действия (ЕД). Под одной единицей действия понимается всегда то наименьшее количество препарата, которое способно вызвать определенный эффект. Испытываемые биологическим путем препараты выпускаются в обращение с указанием содержания количества ЕД в определенном весовом или объемном количестве препарата. Для врачей, применяющих такие препараты, необходимо знать, что̀ понимается в каждом данном случае под одной ЕД и какое действие она может проявить у больного. Само собой разумеется, что понятие ЕД. является условным и зависит прежде всего от того, каким путем и на каком объекте препарат испытывается. Поэтому нет ничего удивительного в том, что для получения терапевтического эффекта нужны в зависимости от препарата единицы, десятки или сотни ЕД

Биологические методы оценки требуют обычно чрезвычайно мало вещества.

Биологическая оценка препаратов является теперь настолько общепринятой, что испытания отдельных препаратов входят в качестве обязательных требований в фармакопеи, в том числе и в фармакопею СССР. Важность биологических методов подчеркивается образованием при гигиенической секции Лиги наций постоянной международной комиссии по биологическому испытанию лекарственных веществ.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОРГАНОПРЕПАРАТОВ

Все многочисленные органопрепараты могут быть разбиты на две основные группы: 1) группа препаратов, обладающих специфическим действием; 2) группа препаратов, имеющих практическое распространение в клинике, но с неустановленным точно характером действия.

Первая группа, включающая в себя все препараты, действующие начала которых подходят под понятие гормонов, характеризуется еще тем, что большинство включаемых в нее продуктов испытывается биологическим путем. Лишь препараты, изготовляемые из щитовидной железы, могут испытываться химически. Немногочисленная группа антигормональных препаратов не подходит по своей характеристике ни к одной из двух основных групп и должна рассматриваться отдельно.

Как всякие фармацевтические продукты, органопрепараты изготовляются в разных формах. Основными являются следующие формы.

1. Сухие препараты, представляющие собой по сути дела сухие органы, подвергнутые лишь некоторой незначительной обработке, заключающейся обычно в механической очистке их, измельчении, обезвоживании и обезжиривании; такие препараты выпускаются или прямо в виде порошков, или же в виде таблеток, драже и т. д.
2. Жидкие препараты, представляющие собой различные экстракты (извлечения) из органов.
3. Сухие препараты, представляющие собой выделенные в сухом виде, в большей или меньшей степени очищенные действующие начала эндокринных желез.
4. Растворы этих выделенных действующих начал.
5. Химически чистые гормоны.

Своеобразными являются препараты, носящие название «изготовленных по Кравкову». Кравков, изучая сохранность жизненных функций органов, выделенных из организма и поставленных в условия переживания, установил, что в изотонические растворы, пропускаемые через сосуды переживающих желез внутренней секреции, переходят продукты внутренней секреции этих органов. Это наблюдение, позволяющее сделать известные выводы о принципиальной способности переживающих органов выделять в заменяющую кровь жидкость или отдавать ей свои инкреты (продукты внутренней секреции), было без достаточных к тому поводов использовано в качестве обоснования технологического метода получения активных гормональных препаратов. Предполагается, что повторное пропускание через переживающий орган изотонической жидкости поведет к накоплению в последней таких количеств действующих начал, которые позволят применять эту жидкость в качестве активного препарата. В пользу этого метода с принципиальной точки зрения говорит отсутствие всякого химического воздействия на ткани, всегда имеющего место при обычных путях изготовления препаратов из органа и связанной с ними возможности изменения действующих начал. Практически оказалось,—что, впрочем, неизбежно вытекает из самого способа изготовления препаратов по Кравкову,—что эти препараты содержат крайне незначительные количества активных веществ сравнительно с концентрированными экстрактами или растворами действующих начал. В этом отношении оказались совпадающими результаты как экспериментов на животных, так и применения препаратов в клинике. Единственным соображением, оправдывающим до известной степени существование препаратов по Кравкову при современном сравнительно высоком техническом уровне изготовления органопрепаратов, является допущение возможности наличия в этих препаратах каких-либо неизвестных еще и неучитываемых при обычной обработке органов действующих начал. Это соображение, однако, в значительной мере обесценивается тем обстоятельством, что указанная неизвестность не позволяет использовать целесообразно эти свойства.

Химически чистые гормоны, кроме своей чрезвычайно высокой активности выгодно отличаются от всей массы гормональных препаратов тем, что они обладают постоянным действием, всегда прямо пропорциональным количеству гормона, и потому не требуют дополнительной биологической проверки. Последнее обстоятельство, впрочем, имеет практическое значение только для неизменяющихся при хранении гормонов и неприложимо к таким легко подверженным разрушению веществам, как адреналин. Химически чистые гормональные препараты подлежат обязательному биологическому испытанию тогда, когда приходится иметь дело с чрезвычайно малыми количествами их, не позволяющими произвести какого-либо количественного измерения (взвешивание или количественное химическое определение), или тогда, когда при изготовлении препарата минуют стадию сухого вещества, а готовый продукт получают прямо в растворе в концентрациях, непригодных для химического анализа.

В настоящее время в обращение выпускаются препараты, получаемые не из органов животных и не из продуктов выделения животного организма, а изготовляемые, главным образом, синтетическим путем. Само собой разумеется, что здесь идет речь о получении синтетическим путем как раз тех самых веществ, которые могут быть выделены из эндокринных органов. Действие таких синтезированных препаратов ничем не отличается от действия веществ, выделенных из соответствующих органов. Синтетические препараты, следовательно, должны быть отнесены к группе гормональных препаратов.

Эндокринные препараты вырабатываются во всем мире в чрезвычайно больших количествах.

Для практического врача крайне важно, чтобы активность имеющих одно и то же происхождение и назначение препаратов выражалась в одних и тех же ЕД. Упомянутой выше международной комиссией по биологической оценке лекарственных веществ при Лиге наций выработано для многих препаратов понятие международных ЕД. Само название указывает на то, что эти единицы приняты в разных государствах. Активность вырабатываемых в Советском союзе препаратов, для которых установлены международные ЕД, также указывается в этих единицах.

При разборе отдельных препаратов наиболее удобно придерживаться группировки препаратов по производящим органам и в некоторых случаях по функциональным признакам.

Фармакология как экспериментальная дисциплина, теснейшим образом соприкасающаяся с биохимией, физиологией и патологией, при самостоятельном изложении предмета обычно пользуется данными, которые могут быть почерпнуты из указанных смежных дисциплин. Ввиду того, что в настоящем руководстве отдельно представлены все дисциплины, в разделе «органотерапия» мы ограничимся лишь ознакомлением с главнейшими физиологическими и фармакодинамическими свойствами общеупотребительных препаратов, способами выражения активности, основными показаниями к применению и дозировкой.

ГРУППА ПРЕПАРАТОВ, ОБЛАДАЮЩИХ СПЕЦИФИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

К этой группе относятся: а) препараты желез, испытываемые биологическим путем,—гипофиза (передняя и задняя доля), околощитовидных желез, поджелудочный железы, надпочечника (корковый и мозговой слой), женских и мужских половых желез, а также препараты щитовидной железы, испытываемые чаще химическим путем; б) препараты, трудно доступные химическому и биологическому контролю, но несомненно обладающие специфическим действием; таковы препараты против злокачественного малокровия и понижающие кровяное давление, а также расширяющие венечные сосуды вещества.

Препараты, испытываемые биологическим путем

Препараты гипофиза. Этот маленький орган внутренней секреции считается местом образования 15 различных гормонов. Передняя и задняя доля гипофиза продуцируют различные в функциональном отношении гормоны. Передняя доля содержит целый ряд тропных гормонов, обладающих способностью возбуждать внутрисекреторную функцию ряда эндокринных органов. Многие из этих веществ еще не вышли из стадии изучения, почему препараты с содержанием этих гормонов весьма немногочисленны (гонадотропный и в последнее время тиреотропный гормон).

Наиболее изученными являются препараты, изготовляемые из задней доли гипофиза. В связи с тем, что препараты из задней доли являются и старейшими, название их обычно указывает на происхождение из гипофиза (питуитарной железы) без подчеркивания их происхождения из задней доли. Наиболее известный и завоевавший себе всемирную известность препарат питуитрин изготовляется из задней доли гипофиза. Это название настолько привилось, в особенности у нас в Союзе, что приобрело характер нарицательного, а не фирменного патентованного названия, каким по существу оно является. Поэтому препараты задней доли гипофиза рассматривались в фармакопее СССР под названием «питуитрин», в дальнейшем оставленным. Вырабатываемые советской фармацевтической промышленностью препараты задней доли гипофиза носят название: питуитрин Р (Posterior—задняя) (фабрика эндокринных препаратов Наркомздрава в Москве), питуитрин (завода Фармакон Вохимфарма в Ленинграде и Украинского эндокринологического института в Харькове). Заграничные препараты имеют самые разнообразные названия: уже упомянутый питуитрин, далее Infundin, Pituigan, Pituglandol, Hypophysin и др.

Препараты задней доли гипофиза обладают рядом фармакодинамических свойств, делающих их чрезвычайно ценными в терапевтическом отношении.

Действие их разносторонне и многообразно. Основным специфическим свойством этих препаратов является их способность вызывать сокращение гладкой мускулатуры матки. Это действие выражено настолько резко, что может быть легко наблюдаемо в эксперименте на разных животных и в самых разнообразных условиях. В опыте на целом животном, девственном, беременном или в послеродовом периоде, в опыте на переживающих матках или даже отдельных рогах или кусках рогов матки, во всех случаях от этих препаратов удается получить чрезвычайно ясно выраженное сокращение матки. Такая универсальность действия препаратов задней доли гипофиза позволяет предположить, что местом приложения их действия является сама мышечная ткань, так как мы знаем, что вещества, обладающие действием на нервные окончания, в связи с различной иннервацией маток разных животных оказывают различное действие на органы, взятые от животных разного вида.

Действие гипофизарных препаратов на матку настолько значительно, что оно с полным правом может считаться специфичным для этих препаратов. Наиболее простым и удобным доказательством действия на матку является опыт на переживающих рогах обычных лабораторных животных, в первую очередь морских свинок. Для опыта могут быть взяты органы животных в любой период их жизни, однако, наиболее благоприятные результаты получаются при работе на переживающих матках, нерожавших и находящихся в периоде течки морских свинок. Объяснение этого факта чрезвычайно просто: орган в периоде течки, а тем более во время беременности или в послеродовом периоде, скорее может давать самостоятельные сокращения и вводить экспериментатора в заблуждение, чем орган, находящийся в состоянии покоя.

Другой, чрезвычайно характерной особенностью препаратов задней доли гипофиза является их своеобразное действие на водный обмен организма. Под влиянием их воздействия наблюдается резкая задержка мочеотделения, задержка диуреза. Эта сторона действия препаратов задней доли гипофиза проявляется настолько отчетливо, что задержку диуреза можно наблюдать у животных не только с нормальным диурезом, но и у таких, у которых путем введения больших количеств жидкости в организм искусственно вызывается повышенное мочеотделение. Задержку диуреза можно наблюдать у разных животных в разных условиях опыта. Так, например, у собак можно проследить отделение мочи при помощи фистулы мочевого пузыря, у более мелких животных диурез наблюдается путем собирания мочи в течение определенного периода времени. Анализ задерживающего действия на диурез препаратов задней доли гипофиза показывает, что оно должно объясняться центральным действием этих препаратов. Многочисленные попытки объяснить задержку диуреза непосредственным действием на почки не позволили сделать такого вывода. Те незначительные изменения в мочеотделении, которые удавалось отметить в опытах на переживающих (изолированных) почках, никак не могут объяснить такого действия препаратов задней доли гипофиза, благодаря которому диурез падает иногда с нескольких десятков литров мочи в сутки до нормальных 1,5—2 л под влиянием 10—20 единиц действия препарата. Центральное действие подтверждается еще и соображениями об этиологии единственного заболевания, сопровождающегося нарушением водного обмена в сторону его колоссального увеличения,—несахарного мочеизнурения (diabetes insipidus).

Весьма важной стороной действия препаратов задней доли гипофиза является их способность вызывать повышение перистальтики кишечника и оказывать тонизирующее действие на кровеносные сосуды. Доказательства способности вызывать усиление двигательной функции кишечника могут быть получены в разнообразных условиях опыта. Наиболее простым и убедительным является запись сокращений переживающего отрезка кишечника (именно тонкой кишки) какого-либо лабораторного животного (кролика или морской свинки) под влиянием введения в изотонический раствор, в котором находится отрезок кишки, препаратов задней доли гипофиза.

Чрезвычайно важный вопрос о действии этих препаратов на сосуды является более сложным. Обычные опыты, подтверждающие сужение сосудов, не всегда дают удовлетворительные результаты. При записи кровяного давления у животного внутривенное введение препаратов задней доли гипофиза сказывается лишь в достаточно незначительном и нехарактерном повышении кровяного давления. Точно так же и картина действия на изолированные органы—наилучшим объектом является ухо кролика—выражена неясно и не дает оснований для заключения о резком сосудосуживающем действии. Отчетливая картина получается при изучении действия этих препаратов на животных с искусственно вызванным падением кровяного давления. В таких опытах удается с несомненностью установить отчетливо выраженную способность препаратов задней доли гипофиза суживать поверхностные сосуды.

Параллельно с влиянием на сосуды может рассматриваться влияние на мускулатуру мелких бронхов. В этом отношении практические наблюдения на больных показывают, что питуитрин и его аналоги вызывают расширение спазматически сжатых мелких разветвлений дыхательных путей. Сужение большинства поверхностных кровеносных сосудов и одновременное расширение бронхиолей позволяют в этом отношении провести аналогию между препаратами задней доли гипофиза и сильнейшими из известных возбудителей окончаний симпатической части вегетативной нервной системы—адреналином, дающим как раз такой же в чрезвычайно высокой степени выраженный эффект.

О влиянии препаратов задней доли гипофиза на органы с гладкой мускулатурой будет дополнительно сказано в разделе об адреналине.

В дополнение к этому можно упомянуть еще об одной способности препаратов задней доли, немогущей быть пока практически использованной при применении у людей. Действующие начала этих препаратов обладают свойством вызывать распространение по поверхности пигментных клеток у амфибий, в частности у лягушек, благодаря чему животные на глазах темнеют. Эту особенность действия связывают с наличием в препаратах специального пигментного гормона, продуцируемого межуточной или средней долей гипофиза, которая у взрослых животных трудно отделима от задней доли этого органа.

Некоторые другие стороны эффекта препаратов задней доли, в том числе и действие на жировой обмен, изученное более других, здесь не рассматриваются, так как имеющиеся экспериментальные данные недостаточны и не могут быть использованы с практическими целями.

Три главнейших направления действия питуитрина—сокращение гладкой мускулатуры матки, сужение сосудов и расширение бронхиолей и антидиуретический эффект—обусловливают собой в общих чертах круг показаний к применению этих препаратов. Разносторонность действия позволяла думать о наличии в экстрактах задней доли гипофиза различных действующих начал. Обычные препараты этого типа представляют собой слабокислые водные экстракты, очищенные от белка. Способы приготовления сводятся к кислой экстракции измельченных желез, последующему освобождению их от белка и доведению до нужной концентрации. Тщательный, химический анализ таких экстрактов позволил установить наличие в них аминов, т. е. оснований белкового характера, частью приходящихся на долю гистамина. Попытки установить более точно строение гипофизарных аминов были неуспешны. Выделяемые амины обладали способностью действовать во всех направлениях, характерных для экстрактов задней доли. После длительного и тщательного изучения действующие начала задней доли в последние годы были разбиты на две группы, обладающие разными физиологическими свойствами. Одна часть оказалась способной действовать на матку, другая обладала по преимуществу сосудосуживающим действием. Антидиуретический эффект, равно как и способность вызывать повышение перистальтики кишечника, оказались присущими сосудосуживающей фракции, получившей название прессорной.

Разделение аминов задней доли гипофиза не решило, однако, полностью задачи их строения, и они должны были остаться под достаточно неопределенными наименованиями α- и β-гипоаминов. В последнее время имеются данные о химическом составе этих соединений. Возможность иметь в руках изолированную фракцию, обладающую маточным эффектом, особенно приветствовалась некоторыми исследователями, придерживающимися взгляда об опасности применения для усиления родовых потуг комплексных препаратов, обладающих всей суммой действия препаратов задней доли гипофиза. Подчеркивалось, что препараты, предназначенные для сокращения матки с целью усиления схваток или с целью остановки кровотечения в послеродовом периоде, не могут считаться удовлетворяющими своему назначению, если они одновременно вызывают повышение кровяного давления,. обусловленного сокращением сосудов. Практическое значение такого сужения, однако, едва ли может иметь какое-либо значение, поскольку связанная с повышением кровяного давления опасность увеличения кровотечений полностью покрывается основным действием—сокращением мышц матки, при котором все сосуды, так обильно развитые в матке в этом периоде, сжимаются мышечными волокнами до полной их непроходимости. В фармакологии аналогичный вопрос ставился в свое время по отношению к препаратам спорыньи. Как известно, несмотря на вызываемое последними повышение кровяного давления, ценность их от этого как кровоостанавливающих в послеродовом периоде нисколько не уменьшается.

Гораздо больший интерес представляет влияние на диурез, которое при желании получить от препаратов задней доли гипофиза другой какой-либо эффект может в таких случаях рассматриваться как побочное. В последний момент родов задержка в мочеотделении может быть оставлена почти без внимания. В случаях применения питуитрина и схожих с ним препаратов при заболеваниях, требующих более длительного их назначения, с этим действием приходится уже считаться как с неприятным моментом. Хирурги указывают, что при назначении препаратов задней доли гипофиза с целью повышения двигательной способности кишечника при его послеоперационных атониях одновременная задержка мочеотделения действует на больных неблагоприятно. Таким образом, возможность иметь препараты, повышающие сократительную способность гладкой мускулатуры кишечника без одновременного действия на диурез, была бы крайне желательной. Выше мы видели, однако, что прессорная фракция аминов задней доли одновременно обладает и действием на диурез и что, таким образом, выделение фракции, действующей только на диурез и не оказывающей влияния на кишечник, еще не осуществлено. Разбор действия разных фракций экстрактов задней доли гипофиза имеет целью показать, что эра комплексных препаратов этого органа еще не может считаться оконченной и что применение таких препаратов не представляет опасности.

Из препаратов, обладающих действием только на матку, наибольшей известностью за границей пользуются Pitocin и Oxytocin, из прессорных Pitressin и Vasopressin. У нас в Союзе таких препаратов в настоящее время еще не вырабатывают.

Недостаточная изученность химического состава действующих начал задней доли гипофиза делает единственно возможным путем оценки их активности биологический эксперимент. Вопрос об испытании таких препаратов путем эксперимента на животных является решенным; все препараты задней доли гипофиза испытываются в обязательном порядке, причем активность их должна быть выражена в международных единицах действия. Под одной международной ЕД, известной в литературе под названием единицы Фегтлина, понимается то действие, которое вызывается 0,5 мг стандартного препарата. В качестве стандартного препарата применяется белковая часть задних долей гипофиза, остающаяся после удаления липоидной части этой железы. Стандартный препарат приготовляется из идеально свежих желез крупного рогатого скота путем длительного извлечения ацетоном из тщательно очищенных от посторонних тканей желез всех липоидов этого органа. Остаток после удаления липоидов, освобожденный от ацетона, высушенный и измельченный, представляет собой стандартный препарат. Этот сухой порошок нерастворим в воде, и для применения его в опыте для сравнения с испытуемыми препаратами из него приготовляется слабокислый экстракт. Концентрация этого экстракта соответствует 1 : 1 000 сухого препарата. Считая, что ЕД содержится в 0,5 мг порошка, в 1 см³ экстракта его (1 : 1 000) мы получаем 2 ЕД. Стандартный препарат представляет собой комплексный препарат и обладает всеми сторонами действия, присущими экстрактам задней доли гипофиза.

Наиболее важным и имеющим главное практическое применение действием препаратов задней доли является их действие на матку. Поэтому основным способом оценки действия этих препаратов является их испытание на матке. Опыт, при помощи которого это достигается, крайне прост принципиально, но достаточно кропотлив и требует большого навыка для выполнения.

Выше было указано, что наиболее удобным объектом для наблюдения действия на матку питуитрина является матка нерожавшей и ненаходящейся в состоянии течки морской свинки. Для испытания берут один рог животных весом в 200—300 г и помещают его в стаканчик, наполненный изотоническим раствором, через который пропускается кислород или комнатный воздух. Рог матки укрепляется неподвижно на дне стаканчика, а вверху соединяется с подвижным рычагом пишущего пера. При сокращении матки по длине последует наклон пишущего пера, который на закопченной ленте движущегося барабана выразится кривой линией. Восприимчивость матки к активным началам задней доли гипофиза настолько велика, что для получения действия от испытуемых препаратов достаточно их простого введения в окружающую рог матки жидкость. Для сравнения силы действия стандартного и испытуемого препарата поочередно вводят разные дозы того и другого, после того, конечно, когда действие предыдущей дозы проходит и матка расслабляется до начального состояния. После каждого введения матка тщательно промывается свежим изотоническим раствором.

Весь опыт ведется при температуре тела морской свинки, т. е. 38°; стаканчик, в котором подвешена матка, укрепляется в водяной бане, где температура поддерживается на постоянном уровне при помощи терморегулятора.

Испытание ведется по следующей схеме: подбирается доза стандартного препарата, дающая отчетливое, но неполное сокращение рога; затем подбирается доза испытуемого препарата, способная вызвать сокращение матки до того же уровня. При выборе дозы стандартного препарата останавливаются на дозе, дающей субмаксимальное сокращение, по тем соображениям, что вызывающие полное сокращение рога дозы могут легко ввести в заблуждение, так как максимальное сокращение может вызываться разными дозами. Здесь, как и всюду в дальнейшем, для количественного сравнения подбирают наименьшую из доз, способную произвести данный эффект. Зная, какое количество стандартного препарата было взято, простым пересчетом определяют содержание активных начал в испытуемом препарате в Е. Д.

Продажные препараты задней доли гипофиза могут обладать различной активностью. Минимально допускаемая союзной фармакопеей активность равна 2—3 единицам действия в 1 см³. Кроме того, вырабатываются (в особенности за границей) препараты, содержащие 6—10 Е. Д. в 1 см³.

Выше было указано, что химическим исследованием аминов задней доли гипофиза установлено присутствие в них гистамина. Это вещество, обладающее разносторонним действием на организм, способно, между прочим, давать в опыте сокращение матки, аналогично специфическим действующим началам препаратов задней доли гипофиза. В связи с этим в испытание включается момент определения гистамина. Несмотря на изученность этого вещества в химическом отношении для определения его удобно пользоваться тем же опытом на переживающем роге матки морской свинки. Для исключения влияния специфических аминов экстрактов задней доли последние обрабатывают раствором щелочи, в которой быстро разрушаются все действующие начала за исключением гистамина. Обработанный щелочью препарат будет оказывать влияние на матку исключительно содержащимся в нем гистамином. Ввиду того, что количество гистамина в препаратах обычно зависит от процессов распада в железах, является крайне важным установить предел содержания в препаратах гистамина. Допустимым считается такое содержание гистамина, при котором не более 5% всего эффекта может приходиться на долю гистамина. Другими словами, препарат, обработанный щелочью, для получения эффекта, равновеликого эффекту определенной дозы необработанного препарата, должен быть взят в дозе не менее, чем в 20 раз превышающей дозу необработанного препарата.

Необходимость разграничить действие специфических активных начал гипофиза и гистамина диктуется теми соображениями, что гистамин в опыте на переживающем органе, действуя на матку так же, как и гипофизарные амины, и не оказывая такого действия на больных, обладает некоторыми свойствами, нежелательными при применении гипофизарных препаратов.

Для выяснения других сторон активности препаратов задней доли гипофиза самым важным является определение их антидиуретического действия. Считаясь с тем, что, как мы видели выше, одна и та же фракция обладает действием на диурез, кишечник и сосуды, по определению задерживающей мочеотделение способности можно одновременно судить и о прочих сторонах действия препаратов.

Задержка мочеотделения особенно ясно может быть установлена на мелких лабораторных животных—крысах и мышах. При проведении опыта на мышах поступают следующим образом: отбирают взрослых самцов со средним весом 18—20 г, вводят каждому по 1 см³ дестиллированной воды в полость брюшины и помещают их в такие условия, при которых можно отмечать количество выделяемой ими мочи. Получившие воду мыши реагируют быстрой отдачей ее, и уже через 4—5 часов все количество воды, а иногда и несколько большее, оказывается выделенным в виде мочи. При одновременном с введением воды подкожным впрыскиванием препарата отмечается резкая задержка диуреза: мыши часами могут почти совершенно не выделять мочи. Для количественного расчета определяют наименьшую дозу препарата, способную в среднем вызвать такую задержку диуреза, при которой каждая мышь выделяет в течение 5 часов, последующих за введением воды и препарата, не более 0,4 см³ мочи.

Указанное испытание проводится на сериях мышей; для каждой дозы берется возможно большее количество животных, желательно не менее 10. Обычной требуемой дозой оказывается 0,01—0,015 Е Д на 1 г веса мыши.

Практическая проверка активности продажных препаратов задней доли гипофиза показала, что действие на матку и диурез не всегда выражено в одинаковой степени. Вследствие этого испытание на задержку мочеотделения следует считать в высшей степени важным, и препараты, выдержавшие его, отмечать как проверенные на антидиуретический эффект. Причину различных степеней активности препаратов (в разных направлениях) можно предполагать в различной разрушаемости разных фракций активных начал задней доли гипофиза.

Ввиду нестойкости действующих начал, вытекающей из легкой разрушаемости их в щелочах, питуитрин и его аналоги никогда не назначаются больным для приема внутрь, а вводятся исключительно путем впрыскиваний, почему обычной формой таких препаратов являются ампулы, содержащие по 1 см³ препарата.

Как уже было указано выше, препараты задней доли гипофиза содержат в 1 см³ 3—6—10 Е Д. Введение в практику твердо установившегося понятия международных единиц действия (или единиц Фегтлина) позволяет в настоящее время подходить к этим препаратам точно так же, как это установлено и принято для инсулина, где каждый применяющий его врач имеет твердое представление о том эффекте, которого он может ожидать от известного количества единиц действия препарата. Стойкость готовых препаратов задней доли довольно значительна. В течение 6 месяцев все препараты полностью сохраняют активность. Особо тщательно приготовленные и разлитые в ампулы из нейтрального стекла препараты могут не менять своей активности в течение нескольких лет.

Главнейшим показанием к применению препаратов задней доли являются случаи слабости родовых потуг. Питуитрин назначается в этих случаях в дозе 3—6—10 Е Д. В этих же дозах препараты задней доли могут назначаться и для остановки маточных кровотечений в послеродовом периоде, хотя для этой цели более пригодными считаются препараты спорыньи. Далее питуитарные препараты показаны при атониях кишечника, особенно после операций в полости брюшины. Указывают на способность питуитрина повышать отделение молока (примесь лактогенного гормона?).

Как уже указано выше, экстракты задней доли гипофиза являются единственными препаратами, оказывающими благоприятное действие при несахарном мочеизнурении.

Сухой порошок задней доли гипофиза может применяться непосредственно путем введения такого препарата в нос. Препарат хорошо всасывается слизистой носа и проявляет полностью свое действие. Неудобство такого рода применения заключается в трудности точно дозировать препарат. Однако, там, где требуется назначение больших доз (как, например, при некоторых случаях несахарного мочеизнурения), это соображение отпадает. В тех же случаях несахарного мочеизнурения, где требуется постоянное применение препаратов задней доли гипофиза, назначение их в виде порошка избавляет больных от необходимости прибегать к постоянным инъекциям.

Препараты задней доли гипофиза являются составной частью органотерапевтических препаратов, назначаемых при бронхиальной астме. Такие препараты, как антиастмокрин или астмолизин, представляют собой смесь растворов обычной концентрации солянокислого адреналина и экстрактов задней доли. Смысл этой комбинации объясняется совпадающим действием этих гормональных продуктов на спазматически сжатые бронхиоли. Адреналин, обладающий, как мы увидим дальше, быстро преходящим действием, предположительно сам по себе действует хуже, чем в комбинации с питуитарными препаратами, дающими более слабый, но зато более длительный эффект.

Из многочисленных препаратов передней доли гипофиза наибольшее практическое значение имеют препараты, представляющие собой гонадотропный гормон, т. е. гормон, действующий на половые железы.

Вопрос о действии гонадотропного гормона гипофиза представляют собой одно из блестящих достижений эндокринологии за последнее десятилетие. Доказательство этого действия чрезвычайно эффектно и поучительно. Тропность по отношению к гонадам предполагает действие на половые железы людей обоего пола. Несмотря на то, что в действительности дело обстоит именно так, наблюдать гонадотропный эффект удобнее всего на женских организмах. Половое созревание женского организма сопровождается резко выраженными явлениями, делающими соответствующие опыты чрезвычайно демонстративными. Половой гормон гипофиза, как его еще иначе называют, способен в течение весьма краткого времени вызвать половое созревание маленьких неполовозрелых и во всех других отношениях остающихся неразвитыми животных. У мышей, крыс или кроликов наступает полное развитие яичника. Увеличивающийся и достигающий размеров и веса органа взрослого животного яичник начинает функционировать внешне- и внутрисекреторно, т. е. выделять гормональные начала и овулировать. Поступающие в кровь гормоны, в свою очередь, вызывают ряд вторичных изменений в половой сфере. Матка увеличивается в размерах, половая щель раскрывается, и у животного, сохраняющего размеры и вид совершенно неполовозрелого, наступает течка, свидетельствующая о готовности организма к зачатию.

Как мы увидим дальше, развитие матки и течка могут быть вызваны непосредственным введением гормона, вызывающего течку (овариальный гормон). В том, что в рассматриваемом нами опыте животное развивается под влиянием выделяемых его собственным яичником гормонов, а не вводимых случайно с гонадотропными препаратами, легко можно убедиться на самом простом опыте. Если у животного, на котором производится опыт, предварительно удалить оба яичника, то при таких условиях гонадотропный гормон не проявит никакого действия. Этим путем неопровержимо доказывается, что местом воздействия полового гормона гипофиза являются именно яичники.

При более глубоком исследовании наступающих в яичниках изменений удается отметить, что в этом органе разыгрывается весь ряд половых циклических процессов. Вслед за образованием фолликула и выделением зародышевого яйца может наблюдаться образование на месте фолликула желтого тела. Иногда как процесс образования фолликулов, так и желтых тел носит множественный характер. В связи с тем, что широко распространенная лютеинизация может повлечь за собой угнетение овулирующей способности яичника, приходится притти к выводу, что в результате действия гонадотропного гормона гипофиза может наступить не только развитие половых желез, но и их угнетение, т. е. действие может проявляться в двух взаимнопротивоположных направлениях. Специальное изучение химических свойств полового гормона гипофиза позволило выделить фракцию, стимулирующую развитие фолликула, и фракцию лютеинизирующую.

Подробное изучение физиологии образования фолликула, роста и выделения зародышевого яйца и последующего образования на месте фолликула желтого тела позволяет предположить, что нормальный ход всего процесса обусловливается попеременным воздействием обоих факторов (стимулирующего рост фолликула и лютеинизирующего). Это наблюдение представляет с точки зрения фармакологии особый интерес, так как позволяет думать, что гонадотропный гормон представляет собой смесь обоих фракций, которые кратко можно обозначить как возбуждающую и угнетающую. Экспериментальное изучение действия на яичники неполовозрелых крыс, отдельно возбуждающей и угнетающей фракций, выделенных из получаемого из передней доли гипофиза гонадотропного гормона, показывает, что каждая фракция сама по себе обладает относительно очень слабо выраженным действием; особенно это отмечается для лютеинизирующего фактора. С точки зрения периодической последовательности действия обоих факторов это явление представляется вполне понятным: для проявления действия лютеинизирующей фракции нет субстрата, подготовленного действием стимулирующей рост фолликула фракции. Та и другая фракции обладают способностью взаимно активировать друг друга.

Действие комплексного препарата на некоторых животных (особенно ярко это выражено у мышей и кроликов) выражается образованием в яичниках точечных кровоизлияний, иногда достигающих относительно огромных размеров, захватывающих всю толщу яичника. Появление этих так называемых кровяных точек является чрезвычайно характерным для действия этих препаратов.

Огромный практический интерес представляет наблюдение Цондека и Ашгейма о выделении гонадотропного гормона гипофиза с мочой во время беременности. Это обстоятельство позволило разрешить проблему изготовления этих препаратов из дешевых продуктов, а не из дорогостоящих органов. Проверка действия выделяемого из мочи препарата показала, что общая картина вызываемых им изменений в яичниках неполовозрелых самок мышей и крыс соответствует картине изменений, вызываемых препаратами, изготовляемыми непосредственно из желез. Как и последние, препараты из мочи вызывают рост яичников, образование фолликулов, рост матки, течку и, наконец, кровоизлияния и желтые тела. Получаемый из мочи препарат очень скоро получил широкое практическое применение и в настоящее время занимает прочное положение в терапии. Выделяемому из мочи продукту присвоено название пролана.

Попытки выделения из пролана фракций гонадотронного гормона до сих пор не привели к желаемому результату. Это понятно из наблюдений самых последних дней, по которым невозможность разделения пролана (т. е. получаемого из мочи препарата) должна объясняться тем обстоятельством, что подавляющая часть этого препарата приходится на долю лютеинизирующей фракции. Наблюдение еще никоим образом не говорит против пролана как возбуждающего деятельность яичников препарата и не указывает на опасность получения от него угнетающего действия. Отмечаемые благоприятные результаты лечения проланом вполне могут быть объяснены двумя соображениями: во-первых, примесью к лютеинизирующему фактору некоторого количества стимулирующей созревание фолликула фракции, способствующей проявлению комплексного действия гонадотропного гормона; во-вторых, указанной выше периодичностью действия (при нормально развивающемся процессе в яичниках) возбуждающего и угнетающего факторов и, следовательно, возможностью получения терапевтического эффекта при недостатке одной из фракций от препаратов, содержащих по преимуществу какую-нибудь одну из них.

Наблюдения последнего времени указывают на то, что из крови и мочи женщин, находящихся в периоде менопаузы как естественной, так и обусловленной оперативным вмешательством, может выделяться фракция гонадотропного гормона, стимулирующая рост фолликулов.

Гонадотропный гормон гипофиза представляет собой с фармакологической точки зрения большой интерес в том отношении, что, обладая столь ясным и резким действием на половые железы, притом действием в высшей степени специфичным, он в то же время непосредственно не проявляет заметного действия по отношению к организму вообще. Все важнейшие жизненные процессы—функция центральной нервной системы, деятельность сердца, обмен веществ и т. д.—остаются незатронутыми проланом. Точно так же не удается отметить никаких изменений в органах, иннервируемых волокнами вегетативной нервной системы. Что касается действия на половые железы мужских особей, то оно, с меньшей яркостью сравнительно с действием на яичники, может быть доказано на неполовозрелых самцах мышей и крыс. У этих животных отмечается развитие вторичных половых признаков, в частности рост семенных пузырьков. Действие это связано с наличием тестикул и у кастрированных животных не проявляется в противоположность действию мужского полового гормона, дающего аналогичный эффект именно у кастрированных особей. Особенно эффективным является действие гонадотропного гормона гипофиза, выделяемого непосредственно из передней доли, на цыплят (самцов), у которых под влиянием этого препарата наблюдается рост гребня, быстро достигающий очень большого размера. Как и в предыдущем случае, действие связано с наличием семенников. Пролан такого действия не дает.

Крайне интересно, что вырабатываемая при длительном введении передней доли гипофиза некоторая невосприимчивость по отношению к гонадотропным гормонам строго специфична по отношению к продуктам, получаемым из мочи и непосредственно выделяемым из органа.

Химическое изучение пролана если еще и не позволило установить его строения, то, во всяком случае, дало очень много сведений, благодаря которым теперь имеется возможность получения высокоочищенных препаратов, проявляющих действие в ничтожно малых дозах. Изучение качества препаратов, их активности возможно только биологическим путем.

Способ биологической оценки состоит в определении дозы, способной вызвать половое развитие у неполовозрелых животных. Как явствует из вышеизложенного, наиболее удобным объектом для этой цели являются самки.

Особую важность представляет собой выбор такой картины действия препарата, которая, во-первых, соответствовала бы специфическому действию пролана, а во-вторых—была бы достаточно характерной и не могла бы быть использованной как-либо иначе. Из приведенных выше данных вытекает, что для гонадотропного гормона гипофиза (или пролана) нужна экспериментальная картина, соответствующая действию комплексного препарата, а не отдельных его частей.

Наиболее ярко выраженным и не допускающим никаких других толкований действия гормона является момент образования кровяных точек. Кровоизлияния в яичнике могут быть наблюдаемы невооруженным глазом, лишь в самых крайних случаях для обнаружения их приходится прибегать к лупе. Обычно невидимых невооруженным глазом кровяных точек не удается обнаружить и при помощи лупы. Кровоизлияния особенно отчетливо наблюдаются у мышей. На этом основании представляется очень удобным выражать активность пролана в мышиных ЕД. За 1 мышиную ЕД принимается минимальное количество препарата, способное вызвать у неполовозрелой мыши весом 6—8 г через 100 часов, начиная с момента введения, образование в яичниках кровяных точек, рост матки и течку. Препарат вводится в 6 приемов в течение двух дней, по 3 раза в день. Этот метод стандартизации, предложенный впервые описавшими пролан Ашгеймом и Цондеком, одно время оспаривался как недающий возможности учитывать отдельно гормон, стимулирующий развитие фолликулов, и лютеинизирующий гормон.

Выше были указаны соображения, на основании которых такой способ биологического испытания изготовляемых из мочи препаратов гонадотропного гормона гипофиза полностью сохраняет свое значение до настоящего времени.

Изучение пролана показало, что этот препарат в растворе чрезвычайно быстро теряет активность. В связи с такой нестойкостью пролана выпуск его в продажу в виде готовых растворов является невозможным. В сухом виде пролан при хранении активности не теряет. Выпускаемые в обращение препараты должны растворяться непосредственно перед употреблением. Активность сухого препарата указывается на этикетке. Благодаря хорошей изученности пролана, очищенные препараты обладают очень большой активностью: 1 мг содержит от нескольких десятков до нескольких сотен ЕД. Нужная для практических целей концентрация составляет приблизительно 20—40 мышиных ЕД в 1 см³. Для удобства развешивания сухой препарат (для увеличения веса) смешивается с индиферентными примесями. В связи с большой нестойкостью и легкой разрушаемостью в пищеварительном канале, пролан вводится путем впрыскивания. Не исключена возможность изготовления в будущем стойких растворов пролана путем добавления к ним соответствующих стабилизаторов. За реальность такого предположения говорит тот факт, что моча, богатая проланом, длительно сохраняет свое гонадотропное действие. Очевидно, в моче имеются какие-то вещества, предохраняющие пролан от разрушения. Вырабатываемые у нас в Союзе препараты изготовляются из мочи беременных. Пролан (фабрика эндокринных препаратов в Москве) и гипофизсексгормон (больница им. Мечникова в Ленинграде) представляют собой высокоочищенное, выделенное из мочи гонадотропное вещество.

Кроме препаратов из мочи, полноценные комплексные препараты или, если бы это могло оказаться нужным, отдельные фракции препарата могут быть получены непосредственно из передней доли гипофиза. Из плаценты Коллипом выделено вещество, по своему действию весьма близкое к пролану.

Основным показанием к применению пролана являются болезненные состояния, зависящие от недостаточной функции половых желез, особенно у женщин. Сюда должны быть отнесены как задержка в своевременном развитии половой сферы, так и функциональные расстройства в развитом в половом отношении организме. Во всех этих случаях назначение пролана имеет целью возбудить функцию яичников. Применение пролана обычно ведется в течение нескольких недель. Обычная дневная доза равняется нескольким десяткам мышиных ЕД.

В результате действия пролана яичник начинает энергичнее функционировать во всех направлениях. Одновременное назначение больным гормона, вызывающего течку (овариальный гормон, см. дальше), может способствовать более быстрому наступлению терапевтического эффекта.

Пролан показан при различных состояниях гипофункций яичников, при которых имеется основание ожидать улучшений от усиления функции этих органов, т. е. где в основе заболевания не лежат атрофические процессы. В частности, пролан назначается при аменореях и особенно при задержке своевременного полового развития как у женщин, так и у мужчин. Все вырабатываемые в СССР препараты стандартизируются в мышиных ЕД, заграничные часто в крысиных ЕД. Любопытно, что для получения действия на яичник неполовозрелой крысы требуется меньше вещества, чем для получения описанной выше картины у мыши. Таким образом, 1 мышиная ЕД пролана больше 1 крысиной ЕД.

Из других препаратов передней доли гипофиза наибольшее внимание в последние годы приобрели препараты гормона роста и гормона, влияющего на жировой обмен (липоитрин). Практического применения эти препараты пока не имеют. Колоссальнейшее практическое значение мог бы, повидимому, иметь гормон роста, но получение препаратов, содержащих его, затрудняется его чрезвычайной нестойкостью по отношению к температуре. Далее усиленное внимание теоретиков и врачей-практиков привлекает тиреотропный гормон, предположительно повышающий внутрисекреторную функцию щитовидной железы. Однако, практическое значение таких препаратов едва ли будет значительно, так как, по всей вероятности, действие тиреотропного гормона выражается не столько в повышении секреции щитовидной железы, сколько в энергичной мобилизации уже готового секрета, и потому может проявляться лишь в течение незначительного времени.

Препараты околощитовидных желез. Препараты из околощитовидных желез долгое время готовились чисто эмпирическим путем, без учета их специфической активности. Это были по преимуществу сухие препараты, представляющие собой измельченные обезвоженные и обезжиренные железы. По единодушному мнению клиницистов специфическим действием эти препараты не обладали. Специфическим действием паратиреоидных препаратов должно быть устранение явлений, наступающих вслед за удалением околощитовидных желез. В связи с этим препараты из этих желез долгое время не привлекали к себе достаточного внимания. Лишь в последнее десятилетие усилиями Коллипа и его сотрудников вопрос об изготовлении активных препаратов из околощитовидных желез был разрешен. Эти опыты Коллипа и до настоящего времени остаются основными для характеристики препаратов. Основной путь для изучения действия паратиреоидных препаратов состоит в определении изменений в сыворотке крови содержания солей кальция под влиянием введения этих препаратов. Установлено, что при тетании, наступающей вслед за удалением желез, у животных отмечается понижение содержания кальция в крови. При введении активных препаратов вместе с устранением симптомов тетании содержание кальция в крови достигает нормального уровня. Не касаясь сложной картины зависимости развития тетанических явлений от уровня кальция крови, мы можем точно установить тот факт, что введение паратиреоидных препаратов влечет за собой повышение кальция крови.

Если при разборе действия препаратов задней доли гипофиза мы видели, что оно могло быть демонстрировано на различных объектах, то совсем другую картину мы наблюдаем при изучении действия паратиреоидных препаратов. Далеко не у всех животных можно вызвать этими препаратами повышение кальция крови. Многие животные крайне нехарактерно реагируют даже на большие дозы активных препаратов. Собаки являются исключением и их реакция на паратиреоидные препараты столь ясно выражена, что повышение кальция крови можно наблюдать и у вполне здоровых животных, не подвергавшихся паратиреоидектомии. Более того, очень большие дозы могут не только вызвать у собак тяжелые отравления, но по некоторым данным даже повести к смерти. Наряду с этим мелкие лабораторные животные (например, морские свинки) производят впечатление невосприимчивых к действующим началам околощитовидных желез. Устраняя у собак явления тетании и выравнивая уровень кальция в крови, паратиреоидные препараты устраняют и другие сопутствующие тетании явления.

Изучение химического состава гормональных начал паратиреоидных желез позволило установить, что они представляют собой азотсодержащие вещества.

Попытки получения активных начал в более чистом виде не увенчались успехом.

В настоящее время изготовляемые препараты представляют собой раствор в достаточной мере неочищенного гормона, выделяемого путем довольно длительной переочистки из кислого экстракта желез. Будучи несомненным гормоном, по характеру действия обладая специфическим замещающим действием, вещество это, однако, выделяется среди всех других гормонов своей очевидной нечистотой.

Активность паратиреоидного гормона не падает при хранении сухих нерастворенных препаратов или его стерильных растворов. Гормон околощитовидных желез проявляет высокую стойкость по отношению к щелочам и кислотам, но разрушается при воздействии на него ферментов желудочно-кишечного тракта, вследствие чего всегда вводится больным парентеральным путем.

Изучение общего действия паратиреоидного гормона показывает, что непосредственного влияния на центральную нервную систему, органы кровообращения и дыхания этот препарат не оказывает. Все изменения, наблюдаемые после введения паратиреоидных препаратов, связаны с их влиянием на кальциевый обмен. Увеличение содержания кальция в крови может иметь место лишь в результате мобилизации кальция где-то в организме и перевода его в растворенное состояние. Таким источником кальция, очевидно, являются кости. Механизм выделения кальция из костей в точности не изучен. Одно время полагали, что увеличение содержания кальция в крови может объясняться повышением способности плазмы к растворению кальция; допускалось, что плазма приобретает способность задерживать кальций в результате наблюдаемого при действии паратиреоидных препаратов понижения содержания в ней фосфатов. Повышение содержания кальция ведет к повышению свертываемости крови. Наблюдения последних лет указывают на способность паратиреоидных препаратов вызывать уменьшение экспериментально вызванных отеков.

Токсическая картина, наблюдаемая у собак от повторных введений небольших доз активных препаратов, сводится к изменению общего самочувствия животных и к ряду явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, в основе которых лежат анатомические изменения в слизистой оболочке (кровоизлияния). Во всех случаях токсических явлений отмечается высокое содержание кальция в крови, достигающее 18—20 мг% и больше (вместо 10—11 в норме). Это явление хорошо согласуется с клиническими случаями заболеваний, сопровождаемыми повышенным содержанием кальция в крови в связи с гиперфункцией околощитовидных желез.

Для получения хорошего эффекта в клинике требуются очень активные препараты. Простой подъем кальция в крови у собак через несколько часов после введения препарата еще не указывает на высокую активность. Для подтверждения последней требуется, чтобы препарат не только вызывал высокий подъем кальция крови, но чтобы повышенное содержание кальция могло быть констатировано еще через 15—20 часов после введения препарата.

Для выражения активности паратиреоидных препаратов приняты так называемые единицы действия Коллипа. По этому автору за ЕД считается $^{1}/_{100}$ наименьшего количества препарата, потребного для того, чтобы у молодой крупной собаки (весом 20 кг) вызвать повышение содержания кальция крови на 5 мг%, отмечаемое еще через 15—18 часов после введения препарата. В этом определении с точки зрения правильности расчета активности имеются существенные недостатки. Повышение содержания кальция на 5 мг% у разных животных будет иметь разное значение в зависимости от начального уровня, который подвержен значительным колебаниям (9—12 мг%, иногда и более резкие отклонения). Ввиду необходимости всегда вести исследование на возможно большем числе животных для получения средних данных более удобным представляется вести расчет не на абсолютный подъем кальция, а на относительный, выдвигая в качестве требования к препаратам подъем кальция на определенную высоту в процентном отношении к начальному уровню кальция. Для большей равномерности реакции животных и устранения влияния на кальций крови пищевого кальция животные за 18—20 часов до опыта и в течение всего опыта пищи не получают. Крайне существенным является подбор животных; наиболее отчетливо реагируют, повидимому, молодые собаки. В наших обычных условиях опыта большей частью возраст собак неизвестен. В то время как некоторые хорошо реагирующие животные дают подъем кальция на требуемые 5 мг%, другие отвечают на введение препарата значительно меньшим подъемом. Для более детального изучения реакции собак необходимо иметь в руках оригинальный препарат Коллипа, который, как сказано, способен вызывать подъем кальция на 5 мг%. Не имея в руках этого препарата, при попытке несколько иначе подойти к расчету активности паратиреоидных экстрактов мы были принуждены исходить при разрешении этого вопроса из опытов с нашим препаратом—паратиреокрином. Этот препарат давал на наших несомненно случайных животных достаточно пеструю картину, указанную выше. Сопоставляя данные эксперимента на животных и последующей проверки действия препарата в клинике, мы пришли к убеждению, что препаратами, дающими хороший эффект в клинике (соответствующий по литературным данным эффекту оригинального препарата Коллипа), могут считаться такие, для которых за 1 ЕД в вышеуказанных условиях опыта на собаках принимается $^{1}/_{100}$ минимального количества, потребного для подъема кальция крови в среднем на 30%, считая от начального уровня. Для большинства животных это выразится в подъеме на 2,5—3,5 мг%, если считать в абсолютных цифрах. Для клинических целей готовятся препараты, содержащие в 1 см³ 20 ЕД. Препарат паратиреокрин обладает именно такой активностью. Указанная несколько видоизмененная единица действия приравнивается нами к ЕД Коллипа.

Ниже приводятся результаты двух испытаний препарата паратиреокрин. Са крови всюду выражен в мг%.

Опыт I

№ собаки	Уровень Са крови		Повышение Са	
	начало опыта	через 18 часов	в абсолютных цифрах	в %
1	10,3	12,8	2,5	24,3
2	10,0	15,8	5,8	58,0
3	11,4	14,8	3,4	29,8
4	9,8	13,5	3,7	37,7
5	11,4	14,6	3,2	28,1
			В среднем	35,6

Опыт II

№ собаки	Уровень Са крови		Повышение Са	
	начало опыта	через 18 часов	в абсолютных цифрах	в %
1	10,7	11,4	0,7	6,5
2	10,7	11,6	0,9	8,4
3	11,2	13,0	1,8	16,0
4	10,3	11,0	0,7	6,8
5	12,7	12,7	—	—
			В среднем	9,4

Данные обоих опытов указывают на большие колебания в изменении Са у отдельных собак (от 24,3 до 58% в первом случае и от 0 до 16% во втором). В то же время оба опыта показывают, что более активный препарат дает в среднем совершенно отчетливо выраженный более ясный эффект. Данные для третьей и четвертой собак из первого опыта указывают на неудобства пользоваться для расчета абсолютными цифрами повышения Са при разном начальном его уровне.

Паратиреокрин обычно выпускается в ампулах по 5 см³, снабженных каучуковыми колпачками, позволяющими набирать через иглу в шприц нужное количество препарата. Такой способ фасовки (аналогично инсулину) объясняется резкой разницей в назначаемых в разных случаях дозах.

Из других методов стандартизации препаратов околощитовидных желез в последние годы предложен метод, основанный на том же принципе повышения кальция у животных с предварительно удаленными околощитовидными железами и искусственно сниженным в результате этого содержанием кальция в крови. За единицу действия по этому методу принимается $^1/_{100}$ количества препарата, потребного для того, чтобы вызвать у собак, оперированных за 24 часа до опыта, повышение кальция крови на 1 мг%. Этот метод встречает много принципиальных возражений. Он требует прежде всего для каждого испытания новых собак; далее, несомненно, что оперированные животные будут давать бо́льшие индивидуальные колебания в реакции на паратиреоидные препараты, чем здоровые. Проведение операции чистого удаления одних околощитовидных желез крайне затруднительно, благодаря чему обычно при этом захватывается часть или вся щитовидная железа, что делает опыт нечистым. Все эти соображения являются достаточно вескими и не дают никаких оснований для того, чтобы отдать предпочтение этому новому методу. Воспроизведение в этом опыте замещающего действия препаратов, т. е. полная аналогия клиническому действию, является только кажущимся преимуществом, так как в описанной выше основной методике заключение об активности препаратов дается на основании того же самого специфического действия гормона околощитовидных желез на кальциевый обмен организма.

Из препаратов наиболее известен паратиреокрин (фабр. эндокр. преп.).

Показания к применению паратиреоидных препаратов довольно многочисленны. Главнейшим из них является случай явной недостаточности внутрисекреторной функции околощитовидных желез, причем иногда одновременно назначаются и соли кальция. Назначаются при этом иногда очень большие дозы—до 100 Е Д и более. Указывают на благоприятное действие паратиреоидных препаратов при таких заболеваниях, которые сопровождаются понижением содержания кальция (некоторые случаи язвенных процессов в слизистой желудка, некоторые формы бронхиальной астмы, нефриты, коклюш, свинцовое отравление, спру и пр.). Имеются данные о хорошем действии паратиреоидных экстрактов при некоторых формах отеков.

Способность паратиреоидного гормона повышать вязкость крови служит основанием для применения препаратов околощитовидных желез при некоторых случаях кровотечений.

Надежды на терапевтический успех при замедленных процессах заживления в костях, повидимому, не оправдались.

Препараты щитовидной железы. Препараты щитовидной железы являются старейшими из числа тех органопрепаратов, для которых доказано их специфическое замещающее действие, т. е. таких, к которым с полным правом может быть применено название гормональных.

Первым толчком к изучению и наблюдению за действием препаратов щитовидной железы послужили довольно многочисленные печальные опыты удаления у людей с терапевтическими целями щитовидных желез. Развивавшаяся вслед за удалением тяжелая картина микседемы требовала соответствующего вмешательства. Применение простейших препаратов щитовидной железы давало хороший терапевтический эффект, успех оказался очень быстро и легко достижимым. В основе этого действия лежат химические свойства действующих начал. Дело в том, что активные начала этого внутрисекреторного органа обладают чрезвычайно высокой стойкостью, обеспечивающей их сохранность при самых примитивных условиях обработки и приеме препаратов per os. С другой стороны, количество и активность гормональных начал в органах таковы, что они обеспечивают полный эффект при применении весьма малых доз простых высушенных желез. В этом случае сама собой отпала необходимость длительного изучения и концентрации действующих начал для получения достаточного терапевтического эффекта, как это мы видели при разборе паратиреоидных препаратов.

Из щитовидной железы выделено вещество тироксин, химическое строение которого установлено совершенно точно. Точность строения подтверждена синтезом этого соединения. Тироксин представляет собой параоксидииодфениловый—эфир дииодтирозина. Присутствие в молекуле этого вещества иода отличает его от всех других изученных эндокринных продуктов. Это обстоятельство настолько ярко характеризует собой все тиреоидные препараты, что позволяет подходить к ним с методами химического анализа вместо длительных, сложных и затруднительных методов биологического испытания. Как показывает химическое изучение действующих начал щитовидной железы, тироксин не является единственным носителем ее специфических свойств; кроме него в щитовидной железе содержатся другие иодсодержащие активные вещества.

Доказательства действия препаратов щитовидной железы на животных с удаленными органами являются излишними, поскольку указанный эксперимент самой жизнью был поставлен на людях. Все дальнейшие наблюдения касаются здоровых животных. Принципиальной разницы в действии гормонов щитовидной железы на здоровых и тиреоидэктомированных животных не имеется.

Действие гормона щитовидной железы выражается в усилении основного обмена веществ. Экспериментально это будет проявляться различно в зависимости от того, на каком животном, в каком периоде его жизни и при каких условиях будут вводиться гормональные препараты данной железы.

Самым простым опытом, подтверждающим указанное усиление обмена, является непосредственное наблюдение за газообменом животных, получающих соответствующие препараты. Как известно, клиника широко пользуется изучением основного обмена у больных с предполагаемой повышенной секрецией щитовидной железы. В принципе опыт заключается в регистрации количества поглощаемого в единицу времени кислорода и выделяемой углекислоты. Длительное применение тиреоидных препаратов ведет в результате усиления обмена к прогрессивному похуданию и истощению животного (соответствующих явлениям базедовизма у людей), которые в результате заканчиваются гибелью животных.

Чрезвычайно большой интерес представляет собой повышение основного обмена у некоторых видов животных, в особенности у амфибий и птиц. У амфибий усиление процессов обмена в периоде роста животных сказывается в более быстром процессе развития и созревания организма в ущерб общему росту. В результате этого наблюдается чрезвычайно любопытная картина изменений, наступающих, например, у головастиков, получающих в пищу препараты щитовидной железы. Такие головастики обгоняют в развитии других, неполучающих этих препаратов, и быстро превращаются в хорошо развитых карликовых лягушек. Это чрезвычайно характерное действие является специфичным для гормона щитовидной железы и не может быть вызвано никакими другими гормональными продуктами. Чрезвычайно интересно и поучительно действие препаратов щитовидной железы у птиц, у которых наступающее повышение обмена весьма своеобразно сказывается на оперении: у гусей и кур наблюдается выпадение оперения, настолько относительно быстро наступающее, что этой способностью тиреоидных препаратов предлагали воспользоваться для собирания перьев с одних и тех же птиц по нескольку раз.

Что касается других сторон действия препаратов щитовидной железы, то они по преимуществу сводятся к изменениям обмена в других направлениях (кроме основного) и изменениям в сопротивляемости животных по отношению к некоторым физическим моментам и ядам. Наиболее важным изменением в обмене является исчезновение гликогена из печени, обусловливаемое ускорением его перехода в глюкозу. Это действие препаратов щитовидной железы должно рассматриваться как вторичное и зависит от вызываемого этими препаратами повышения секреции надпочечниками адреналина, уже непосредственно влияющего на соответствующие процессы в печени. Отмечено, кроме того, повышение креатин-креатининового обмена.

Изменения реакции организма отмечены по отношению к температурным влияниям и количеству кислорода во вдыхаемом воздухе. У крыс, подвергнутых действию препаратов щитовидной железы, отмечается понижение сопротивляемости к повышенной температуре и к лишению их кислорода. По отношению к изменению восприимчивости к ядам должна быть подчеркнута своеобразная способность тиреоидного гормона повышать сопротивляемость мышей к ацетонитрилу. Это действие гормона щитовидной железы является чрезвычайно характерным и совершенно специфичным. Ацетонитрил (CH_3CN) действует на организм группой циана, вызывая в конечном итоге смерть от остановки дыхания. Тиреоидный гормон повышает сопротивляемость мышей по отношению к этому яду, как бы нейтрализуя его. Дать объяснение такому нейтрализующему действию тиреоидного гормона весьма затруднительно. Предполагают, что в основе его лежит усиление способности организма переводить группу CN в родан (CHNS), являющийся неактивным соединением.

При испытании препаратов щитовидной железы при помощи указанной реакции опыт ведут таким образом, что каждая доза препарата вводится одновременно четырем мышам. Общее количество вводимого per os препарата не должно превышать 0,2 см³. При необходимости ввести большее количество изменяют концентрацию раствора (или взвеси) препарата. В качестве контрольных служат мыши, получающие один ацетонитрил в дозах, близких к обычной смертельной (0,9 мг ацетонитрила на 1 г веса мышей). Наименьшее количество препарата, способное вызвать повышение сопротивляемости к ацетонитрилу вдвое, считается за Е Д. Препараты обычной активности содержат одну Е Д в 0,2 см³ 5% раствора или взвеси.

Чрезвычайно ярко выраженные физиологические свойства препаратов щитовидной железы дают фармакологу широкую возможность выбора методов биологической оценки. Однако практически прибегать к опытам на животных с целью установления активности препаратов приходится лишь в весьма редких случаях.

Несомненная зависимость активности препаратов щитовидной железы от присутствия в них иодсодержащих веществ позволяет при испытании этих препаратов обходиться без помощи биологических методов. Простое химическое определение содержания иода в препаратах дает точное представление об их активности. В тех редких случаях, где можно думать, что определяемый химически иод не является иодом активных начал щитовидной железы, вопрос разрешается при помощи ацетонитрилового метода. Этот метод как наиболее специфичный и лучше других позволяющий вести количественный учет активных начал рекомендован постоянной международной комиссией по биологической стандартизации лекарственных веществ при Лиге наций. Потребность в таком специальном контроле может возникнуть при подозрении о фальсификации препаратов или, например, при испытании препарата, полученного каким-либо новым способом, предположительно допускающим расщепление специфически действующих начал. Специальными методами анализа может быть определен иод неорганических и органических соединений и тем устранена возможность примесей к препаратам неорганических соединений иода. Разумеется, момент фальсификации в наших условиях места не имеет. Требования, которым должны удовлетворять активные препараты тиреоидных желез, таковы: содержание иода должно равняться 0,2% с колебаниями в ту или другую сторону в пределах 10%,—таково требование советской фармакопеи и большинства других официальных руководств. Указанное выше содержание активных начал, определяемых биологическим путем (1 ЕД в 0,2 см³ 5% раствора или 100 ЕД в 1 г неразведенного препарата), соответствует содержанию в препаратах 0,2% иода. Предназначенные для подкожного введения жидкие препараты содержат несколько менее иода—около 0,1%.

В обращение выпускаются также и препараты чистого тироксина. Несмотря на то что тироксин в силу разных соображений не может считаться находящимся в железе в предобразованном виде гормоном, а скорее всего образуется в процессе обработки желез при извлечении их действующих начал, специфические физиологические свойства тироксина и обычных препаратов щитовидных желез очень близки, хотя действие тироксина в некоторых отношениях отличается от действия препаратов из желез. Активность тироксина по сравнению с обычными препаратами щитовидной железы очень высока, что вытекает хотя бы из высокого содержания иода в тироксине, достигающего 60%. Для инъекций тироксин выпускается в растворе 1 : 1 000; для приема внутрь в таблетках или каком-либо другом виде тироксин назначается по 1 мг.

Общеупотребительные препараты щитовидных желез—тиреоидин, тиреокрин (фабрики эндокринных препаратов) и др. представляют собой измельченные обезжиренные и обезвоженные высушенные железы. Эти препараты нерастворимы в воде и назначаются внутрь в порошках или таблетках в дозах 0,01—0,1 г на прием.

Основными показаниями к применению препаратов щитовидной железы являются различные формы недостаточности щитовидной железы, в частности микседема и случаи послеоперационных кахексий (cachexia strumipriva s. thyreopriva). Способностью тиреоидина вызывать уменьшение веса пользуются при различного рода ожирениях, хотя условия, ведущие к ожирению, при этом непосредственно не подвергаются изменению. Далее препараты щитовидной железы назначают при некоторых кожных заболеваниях (например, при чешуйчатом лишае).

Различные заграничные препараты против ожирения обычно содержат большее или меньшее количество продуктов щитовидной железы.

Тиреоидные препараты обычно назначаются длительно (в течение ряда дней и даже недель).

Возможность получения токсической картины (базедовизма) при длительном назначении требует со стороны врача внимательного наблюдения за больным во время применения препарата.

Препараты поджелудочной железы. Из поджелудочной железы, обладающей внешней и внутренней секрецией, изготовляются препараты, содержащие пищеварительные ферменты, и препараты, представляющие собой продукт внутренней секреции железы. В связи с тем, что внутрисекреторно функционирующей частью поджелудочной железы являются так называемые островки (insulae), препарат, содержащий инкрет этих островковых участков железы, получил название инсулина. С первых же шагов введения инсулина в практику и его промышленной выработки название «инсулин» стали применять к самому веществу, выделяемому из поджелудочной железы. В связи с этим все производящие организации называют гормональные препараты, изготовляемые из инсулярной части этого органа, инсулинами. За редчайшим исключением этого правила придерживаются все иностранные фирмы и советские производственные организации.

При введении здоровым животным под кожу растворов инсулина отмечается действие препарата, выражающееся в резких судорогах, заканчивающихся смертью животных. Анализ этого действия показывает, что развитие токсической картины сопровождается уменьшением содержания сахара (глюкозы) в крови. Эта способность инсулина является его основным и самым ценным свойством, создавшим этому препарату заслуженную славу единственного средства, способного оказывать благоприятное действие при сахарном мочеизнурении. То, что препараты поджелудочной железы могут и должны обладать таким действием, стало несомненным с тех пор, как экспериментально была доказана зависимость некоторых форм сахарного мочеизнурения от внутрисекреторной деятельности поджелудочной железы. Быстрое и точное доказательство действия на углеводный обмен препаратов поджелудочной железы стало возможным благодаря введению в лабораторную практику микрохимических методов исследования, в частности таких, которые позволяют с достаточной точностью определять в минимальных количествах крови (от первоначального 1 см³ до 0,1 см³ в настоящее время) содержание глюкозы. Попутно интересно отметить, что эта методика обусловила собой открытие инсулина, ибо только благодаря наличию точного критерия, позволяющего определить специфическое действие препарата, стала возможной проверка большого количества пробных экстрактов из поджелудочной железы и выбор нужного метода экстракции.

Специфичность действия инсулина при сахарном мочеизнурении доказывается способностью этого препарата устранять явления диабета, наступающего вслед за удалением поджелудочной железы у животных (например, у собак). Благоприятное действие препарата сопровождается при этом снижением патологически высокого уровня сахара крови до нормы.

Инсулин представляет собой в настоящее время достаточно хорошо изученное вещество, повидимому, состоящее из нескольких аминокислот, в числе которых есть и содержащие серу. Детальный разбор механизма действия инсулина на углеводный обмен лежит за пределами настоящей главы. Здесь необходимо только подчеркнуть, что инсулин устраняет лежащую в основе сахарного мочеизнурения неспособность организма к нормальному использованию углеводов. Изменение содержания сахара в крови, конечно, не указывает на то, что местом действия инсулина является кровь или сахар крови. Экспериментальными данными установлено, что действие инсулина локализуется, главным образом, в поперечно-полосатой мышечной ткани. Таким образом, изменения в сахаре крови нужно рассматривать не как первичный процесс, а как отражение общего действия инсулина на углеводный обмен всего организма. Регулируя углеводный обмен, инсулин влияет и на обмены белковый и жировой, которые в свою очередь нарушаются при высокой степени расстройства углеводного обмена. Само собой разумеется, что одним из органов приложения действия инсулина является также и печень, как орган, служащий источником пополнения запасов глюкозы в организме. При диабете поражение печени не носит столь яркого характера, как утрата организмом способности к нормальному использованию углеводов. Поступление в кровь глюкозы, а следовательно, и переход гликогена в глюкозу, остаются в основном ненарушенными. Соответственно этому и инсулин, замещающий действие отсутствующего гормона в организме, оказывает на печень меньшее действие сравнительно с действием на усвоение клетками углеводов. Инсулин в печени вызывает некоторую задержку перехода гликогена в глюкозу. То, что эта задержка носит не очень ярко выраженный характер, явствует из неизменяемости реакции печени на адреналин: это вещество вызывает усиление глюкозообразовательной функции печени как у нормального, так и у получившего инсулин животного. Это наблюдение одновременно позволяет сделать некоторые выводы об адреналине как антагонисте инсулина. Возможность повышения сахара в крови под влиянием адреналина, т. е. действие прямо противоположное по результатам действию инсулина, позволяет говорить об известном антагонизме этих веществ. Более внимательное рассмотрение вопроса заставляет, однако, быть осторожным в таком утверждении. В самом деле, адреналин действует на глюкозообразовательную функцию печени, инсулин—на усвоение углеводов. Адреналин косвенно устраняет результат действия инсулина, но не влияет на основной механизм его действия. Предварительное действие адреналина не приостанавливает действия инсулина, лишь несколько уменьшая эффективность препарата, ввиду того что в результате действия адреналина уровень сахара крови (а следовательно и во всем организме) будет повышен.

Высказывалось мнение, что инсулин является ваготропным веществом, действующим на блуждающий нерв возбуждающим образом. Несмотря на то что некоторые данные для такого утверждения имеются, следует считать доказанным, что основное действие инсулина на углеводный обмен не зависит от влияния этого вещества на парасимпатическую нервную систему. Прямыми опытами удается показать, что выключение блуждающего нерва атропином не отражается на сахаропонижающем действии инсулина, который и после атропинизации проявляет свое действие попрежнему.

Уже на самых первых шагах изучения свойств инсулина исследователи убедились в очень малой стойкости этого вещества. Было установлено, что инсулин очень легко разрушается при многих условиях. Наиболее опасным для инсулина является воздействие на него протеолитических ферментов как продуктов внешней секреции пищеварительных ферментов (пепсина и трипсина), так и внутриклеточных ферментов, в частности обусловливающих процесс аутолиза. Это разрушающее действие ферментов казалось настолько трудно преодолимым, что для получения возможно большего количества инсулина сначала пользовались поджелудочной железой плодов крупного рогатого скота в том периоде, когда железа уже функционирует внутрисекреторно, но еще не вырабатывает трипсина, или же из органов таких животных, у которых путем предварительной перевязки выводного протока поджелудочной железы достигалась атрофия клеток, вырабатывающих трипсин. Крайне губительным для инсулина в первых стадиях его получения из желез является высокая темпеаратура. Те незначительные и мало доступные определению явления аутолитического расщепления, которые имеют место тотчас вслед за убоем животных, уже настолько резко сказываются на инсулине, что понижают его содержание в органах через несколько часов после убоя иногда в несколько раз.

Несмотря на то что вопрос о получении достаточного количества инсулина из органов обычного здорового крупного рогатого скота сейчас технологически полностью разрешен, равно как известны и методы предохранения желез от последствий аутолиза, количество получающегося инсулина (выход) и его активность каждый раз подвержены значительным колебаниям. Ввиду того что химический анализ не дает сколько-нибудь приемлемых и пригодных для практического применения методов анализа инсулина, вопрос о биологической оценке этого препарата приобретает особую важность. Инсулин, занимающий центральное место среди эндокринных препаратов, требует со стороны фармакологов по отношению к себе совершенно исключительного внимания.

При выборе метода биологической оценки инсулина исходили из его фармакологических свойств, т. е. предлагали воспользоваться его способностью устранять диабет у депанкреатизированных собак, затем сахаропонижающим действием инсулина на здоровых животных, далее судорожным и даже смертельным действием инсулина и некоторыми другими его свойствами. Как и в большинстве других случаев, приходится отметить, что реакция животных, поставленных в патологические условия, колеблется в настолько больших пределах, что делает испытание, рассчитанное на количественный учет действия, на таких животных крайне затруднительным, не говоря уже о сложности самой техники. Большим преимуществом такого метода представляется то обстоятельство, что в этом методе полностью воспроизводится применение инсулина в клинике при панкреогенном диабете. Однако, как и в случае с паратиреоидным гормоном, это преимущество не может иметь решающего значения, поскольку основное физиологическое свойство инсулина—его способность повышать усвоение организмом глюкозы—одинаковым образом может быть наблюдаемо и на совершенно здоровых животных. По этим соображениям практическое применение нашли методы, основанные на прямом сахаропонижающем действии инсулина на здоровых животных (кроликах) и на способности вызывать у здоровых же животных (мышей) судороги, что также связано с падением содержания сахара в крови. Наибольшее количество приверженцев привлекли к себе методы, основанные на сахаропонижающем действии, как наглядно дающие представление о действии инсулина, лежащем в основе его клинического эффекта. Эти методы являются старейшими и сейчас самыми распространенными на практике.

Очень большое значение для стандартизации инсулина имеет выбор животных, которые должны удовлетворять двум условиям: свойству реагировать на инсулин аналогично человеку и позволять удобно брать многочисленные пробы крови, в которых производится определение сахара. Этим двум условиям полностью отвечают кролики, из ушей которых очень удобно и просто брать кровь даже и через очень короткие промежутки времени. Несмотря на то, что кролики, будучи травоядными животными, имеют обмен, несколько отличный от обмена человека, реакция этих животных на инсулин совпадает с реакцией на этот препарат человека.

Стандартизация инсулина заключается в определении того количества препарата, которое способно вызвать достигающее определенной степени снижения сахара крови у кроликов, реактивная способность которых на инсулин проверяется в каждом испытании по их реакции на стандартный препарат, обладающий постоянной активностью. Таким образом в настоящее время, испытав действие подлежащего оценке инсулина на кроликах, определяют вслед за этим, как «оценивают» кролики препарат, содержащий в определенном весовом количестве определенную сумму действующих начал, определенное количество единиц действия.

После всестороннего изучения условий действия инсулина на кроликах специальным инсулиновым комитетом при Торонтском университете (в Канаде) был выработан определенный способ расчета активности инсулина по данным, получаемым из следующим образом поставленного опыта.

Опыт ведется на кроликах весом от 1 800 до 2 200 г, голодавших до опыта 18—24 часа. Все животные получают в качестве корма в равных количествах овес и сено (или зеленую траву). Кроликам вводится под кожу раствор инсулина, предположительно содержащий в 1 см³ 2,5 единицы действия. Примерное выяснение активности производится путем определения дозы, дающей судороги у двух кроликов из трех; считается, что такой дозой являются 3 единицы действия. Для целей стандартизации одной трети животных вводится подкожно на 1 кг веса по 0,3 см³ раствора, активностью 2,5 единицы действия в 1 см³, двум другим третям соответственно по 0,4 и 0,5 на 1 кг веса. У всех животных определяется сахар в крови перед началом опыта и затем три раза в течение опыта—через $1\frac{1}{2}$, 3 и 5 часов после введения препарата. Расчет активности испытуемого образца производится по следующей формуле:

$$\frac{a}{b} \times \frac{w}{c} \times 1{,}5,$$

дающей число Е Д в 1 см³ впрыснутого раствора; a в этой формуле равняется процентному содержанию сахара до инъекции минус среднее из процентных содержаний сахара в трех последовательных пробах, взятых после инъекции; b представляет собой результат от вычитания 0,045 из начального уровня сахара крови у животного (прежде за 1 Е Д считалось количество инсулина, снижающее у кролика сахар крови до 0,045%); w—вес кролика в килограммах; c—количество впрыснутого раствора в расчете на все животное.

Таким образом a дает представление о действии, которое должно было бы получиться от 1 Е Д в указанном выше смысле, а b представляет собой данные, полученные на основании фактического снижения сахара от испытуемого образца. Отношение $\frac{a}{b}$ в случае совпадения действия взятой дозы с теоретическим действием 1 Е Д равнялось бы единице. Отношение $\frac{w}{c}$, являясь постоянной величиной для каждой дозы, вносит корректив в том смысле, что одинаковый эффект от разных доз оценивается обратно пропорционально дозе: чем меньше доза, тем больше результат. Коэфициент 1,5 имеет следующее значение для исчисления активности: для выражения данных от расчета $\frac{a}{b} \times \frac{w}{c}$ полученный результат подлежал делению на 2, так как раньше под Е Д понималось количество препарата, потребное (для получения определенного эффекта) на 1 кг веса кролика. Для выражения данных в Е Д, равных одной трети количества, идущего на кролика в 2 кг весом, результат должен быть увеличен втрое.

Расчет производится для каждого кролика отдельно. Для получения достоверных результатов необходимо проводить опыт не менее, чем на 9 животных сразу, причем все количество животных должно быть не менее 27.

Определение сахара крови ведется путем микрохимического определения по одному из общепринятых методов (обычно Хагедорн—Иенсена); для определения берется 0,1 см³ крови. Определение всегда ведется в двух параллельных пробах.

Таков метод инсулинового комитета Торонтского университета, рассчитанный первоначально на определение количества Е Д без стандартного препарата.

Для получения при расчете по данной формуле точных результатов оказалось нужным соблюдать еще ряд условий. Важнейшим из них являлось упомянутое выше введение растворов определенной концентрации и именно такой, при которой в 1 см³ содержится 2,5 Е Д. Далее указывалось, что обычно у 25% подопытных животных при этом наблюдаются судороги.

Десятилетний опыт фармакологического отдела ГИЭЭ показывает, что воспользоваться указанным мерилом хотя бы для примерного подтверждения правильности выбранной концентрации нельзя, так как в действительности процент реагирующих судорогами кроликов (на данные дозы инсулина) значительно меньше, особенно если животные служат для опытов в течение ряда месяцев. Весьма существенным далее является правильное соблюдение диеты животных, которая должна состоять из равного количества пищи, богатой положительно заряженными ионами (катионами), например, сено, трава, и отрицательно заряженными ионами (анионами), например, овес и хлеб, так как сено и трава повышают восприимчивость кроликов к инсулину, а овес и хлеб ее понижают.

Самое педантичное соблюдение всех перечисленных условий все-таки не гарантирует от значительных ошибок при работе по данному методу без применения стандарта. Основным моментом, обусловливающим возможность ошибочных выводов, является то обстоятельство, что дозы, назначаемые при этом, не являются наименьшими из доз, вызывающих определенную степень эффекта. На самом деле снижение сахара от доз 0,3; 0,4 и 0,5 г pro kilo веса приблизительно лежит в тех же пределах, тогда как дозы разнятся одна от другой почти в два раза. Несмотря на то что при вычислении активности этот момент учитывается и что результат от большей дозы оценивается как меньший сравнительно с результатом от малой дозы, проведение анализа и расчета по этому методу дает значительные колебания.

С получением обладающего постоянной силой действия стандартного препарата инсулина весь метод оценки инсулина получил твердую базу. Стандартный препарат, представляющий собой солянокислую соль инсулина, прежде всего сам требовал оценки. Испытанием ряда наиболее компетентных—к моменту изготовления (1925) препарата—лабораторий было установлено, что 1 мг стандартного препарата содержал приблизительно 8,5 Е Д в принятом к тому времени понимании. В частности, такой результат был получен и при вычислении по описанной формуле. На основании этих данных было принято в дальнейшем считать за Е Д 0,125 мг стандартного препарата. Интересно отметить, что при изготовлении растворов, содержащих 2,5 единицы действия в 1 см³ стандартного препарата (т. е. 0,3 125 мг в 1 см³), кролики всегда оценивают такой раствор как значительно более активный. Из этого следует, что введенная международная единица действия на самом деле превышает ранее условно принятую единицу и что при определении силы действия стандартного препарата была допущена ошибка.

В 1935 г. гигиенической секцией Лиги наций для инсулина был выпущен новый стандартный препарат активностью 22 Е Д в 1 мг. Необходимость выпуска стандартного препарата более высокой активности диктовалась тем, что уже давно простые продажные препараты обладают активностью, превосходящей активность старого международного стандартного препарата.

Новый препарат также является хлоргидратом инсулина и применяется так же, как и старый, только в соответственно меньших количествах.

Считаясь с указанным обстоятельством, лучше брать для испытания сопротивляемости животных меньшую концентрацию инсулина, именно 2 единицы действия в 1 см³.

В каждой стране, в том числе и в СССР, стандартный препарат изготовляется самостоятельно. Активность его устанавливается по международному стандартному препарату. Наиболее удобным способом испытания инсулина по описанному методу с применением стандартного препарата является испытание на 18 кроликах одновременно, причем 9 кроликам вводится стандартный препарат в концентрации 2 Е Д в 1 см³, а другим 9 испытуемым—в той же концентрации, приблизительно установленной предварительными определениями. По истечении 6 дней на этих же кроликах испытываются те же препараты, но в обратном порядке:

получавшие стандартный препарат получают испытуемый, получавшие испытуемый получают стандартный. Повторением всего опыта на других 18 животных достигается значительная точность расчета.

Кроме этого способа испытания инсулина, принятого в основных советских лабораториях, ведущих работу по стандартизации инсулина, имеется еще другой способ, также основанный на определении сахаропонижающей способности инсулина.

Способ этот, также включенный в фармакопею СССР, отличается от описанного выше тем, что для оценки действия инсулина пользуются не абсолютным содержанием сахара крови, а процентным падением уровня сахара.

Кроме этих двух методов испытания инсулина на кроликах имеется еще метод, основанный на определении дозы, вызывающей у мышей судороги (без химического анализа крови).

Продажные препараты инсулина обладают различной активностью. Обычно в 1 см³ содержится 20, реже 40 Е Д. Заграничные фирмы выпускают инсулин кроме растворов указанной концентрации еще в растворах активностью в 60 и 80 Е Д в 1 см³.

Инсулин обычно разливается в ампулы емкостью в 5 см³ с каучуковым колпачком, предохраняющим препарат от загрязнения и позволяющим при помощи стерильной иглы, которой прокалывают колпачок, набрать из ампулы нужное количество препарата. Резиновый колпачок предварительно смазывается иодом. Потребность в широких вариациях доз диктуется клиническими показаниями потому, что в случаях диабета разной силы, назначаемые больным дозы инсулина колеблются чрезвычайно резко.

Инсулин обычно вводят подкожно. Вопрос о внутривенном введении может возникнуть лишь при нарушении условий всасываемости, так как вообше говоря действие препарата при этом способе введения проявляется не быстрее, чем при введении под кожу. Введение препаратов инсулина per os отпадает в связи с указанной выше нестойкостью инсулина по отношению к протеолитическим ферментам и несомненной разрушаемостью его в желудочнокишечном канале. Появляющиеся время от времени сообщения о препаратах инсулина, пригодных для применения внутрь (соединение инсулина с желчными кислотами, будто бы предохраняющими его от действия пищеварительных ферментов и др.), следует считать рекламными.

Чрезвычайно важным является вопрос о стойкости растворов инсулина. Установлено, что с течением времени активность препаратов может падать. Инсулины разных фирм обладают различной стойкостью. Высокоочищенные и высокоактивные (в расчете на сухой неразведенный препарат) препараты не теряют активности от полугода до года. Наши препараты инсулина сохраняют свою активность обычно в течение полугода.

Весьма существенным является степень очистки препарата. Сухой инсулин может содержать в 1 мг от 4—5 до 15—20 Е Д. Для получения растворов высокой активности (60—80 единиц действия в 1 см³) необходимы высокоактивные препараты. Инсулин растворяется в соляной кислоте, причем более очищенные препараты требуют для растворения меньшей концентрации кислоты, что весьма существенно, так как повышение концентрации кислоты влечет за собой усиление болезненности при инъекциях.

Одно время в специальной литературе широко дебатировался вопрос об инсулинах, изготовляемых из различных растений и растительных продуктов (капуста, бобы и т. д.). К настоящему времени можно считать твердо установленным, что все эти препараты, обладая некоторым сахаропонижающим действием в опыте на животных, никоим образом не могут заменить в клинике инсулина. Растительные инсулины не идентичны и по химическим свойствам инсулину из поджелудочной железы. Точно так же и синтетические продукты, которыми предполагали заменить естественный инсулин, не смогли его заменить. Различные производные гуанидина, в том числе и наиболее известный синталин В (додекаметилендигуанидин), обладая некоторым сахаропонижающим действием, оказались непригодными для замены инсулина.

Основным показанием к применению инсулина является сахарное мочеизнурение. Дозировка, как уже указано выше, может колебаться в разных случаях очень сильно (от 10—15 до 60—80 Е Д pro dosi). Ввиду трудности, в особенности в начале применения, выбора нужной дозы всегда существует некоторая опасность передозировки и получения токсических явлений от падения сахара ниже нормального.

Борьба с этим осложнением очень проста и сводится к назначению больному с явлениями так называемого гипогликемического симптомокомплекса глюкозы в легких случаях per os, а в более острых—подкожно или внутривенно.

Инсулин в малых дозах (3—5 Е Д) назначается худым истощенным субъектам с целью вызвать у них повышение усвоения пищевых продуктов, наступающее в результате вызываемой инсулином легкой степени гипогликемии, легкого сахарного голодания организма, на которое последний реагирует повышенным усвоением продуктов питания. Вероятнее всего, этими же соображениями должно объясняться благоприятное действие инсулина на фурункулез.

Кроме этого, указывают на благоприятное действие инсулина при неукротимой рвоте беременных и начальных формах язвенных процессов в желудке. Механизм этого действия инсулина не достаточно ясен.

Указываемое некоторыми авторами привыкание к инсулину на самом деле места не имеет. Необходимость с течением времени прибегать к увеличению доз объясняется обычно тем, что в связи с прогрессированием болезни, приостановить которого инсулин не в состоянии, потребность в препарате может возрастать.

В последнее время в литературе появились сведения о новой форме инсулина—так называемом глутамин-инсулине. Экспериментально доказано, что этот препарат всасывается гораздо медленнее и потому длительнее проявляет свое действие. Литературные данные о наличии в обычных продажных инсулинах глюкагона—вещества, вызывающего в начале действия инсулина некоторое повышение сахара крови, не подтвердились для советских инсулинов.

Препараты надпочечников. Надпочечники служат источником для двух эндокринных препаратов, изготовляемых из мозгового и коркового слоя этого органа.

Препарат из мозгового слоя надпочечников носит название адреналина (супраренина, эпинефрина в иностранной литературе). Адреналин представляет собой производное пирокатехина и может быть обозначен как 3,4-диоксифенилметиламиноэтанал. Адреналин является типичным основанием и до сих пор иногда называется (особенно в англо-американской литературе) животным алкалоидом. Адреналин не только выделен в химически чистом виде из надпочечников, но и синтезирован.

Обычно продажные растворы адреналина представляют собой растворы солянокислой соли этого вещества. Растворы адреналина обладают способностью вращать плоскость поляризации влево. Существует мнение, что адреналин на самом деле продуцируется не мозговым слоем, а корковым слоем надпочечника, а что в мозговом слое он только накапливается. Чрезвычайно интересно отметить, что адреналин неспособен устранять тех явлений, которые наступают у животных вслед за удалением надпочечников. Двустороннее удаление этих органов влечет за собой быструю смерть животных. Введение им адреналина в произвольных дозах не предотвращает их гибели. Таким образом, адреналин, не давая явлений заместительной терапии, не может считаться полноценным гормоном надпочечника. Точное химическое изучение адреналина дает возможность химически испытывать продажные растворы адреналина. Для количественного определения оказалось возможным воспользоваться лишь колориметрическими реакциями, недающими достаточно точных результатов. Кроме того, колориметрические реакции на адреналин одинаковы для всех оптических изомеров адреналина. Несмотря на то что возможность встретиться с правовращающим или инактивным адреналином существует по преимуществу лишь при испытании синтетических препаратов (так как естественный адреналин всегда вращает влево), это обстоятельство в связи с неточностью колориметрических реакций делает необходимым при суждении о качестве адреналина прибегать к биологическим реакциям.

Адреналин более других гормональных веществ изучен фармакологически. Основным свойством адреналина является его возбуждающее действие на окончания симпатических волокон автономной нервной системы. Во всех случаях, где иннервация симпатической системы изучена, удается доказать, что адреналин вызывает возбуждение окончаний симпатических нервов. Это возбуждающее действие адреналина выражено настолько ярко и постоянно, что в тех случаях, где существуют сомнения в иннервации данного органа, для выяснения вопроса прибегают к адреналину, определяя его влияние на данный орган и тем устанавливая значение окончаний симпатических волокон. Для характеристики сродства адреналина к симпатической нервной системе крайне интересен тот факт, что ткань, из которой добывается адреналин, т. е. мозговой слой надпочечника, и волокна симпатической нервной системы одинаково хорошо окрашиваются солями хрома, почему вся эта система носит название хромафинной.

Влияние адреналина на организм в целом и на отдельные органы будет аналогично тем явлениям, которые наступают в них при возбуждении симпатической нервной системы. Действие адреналина на сосудистую систему сказывается в сужении большинства поверхностных сосудов за счет возбуждения вазоконстрикторов. В тех органах, где симпатическая нервная система иннервирует другие мышцы сосудов—венечные сосуды сердца, сосуды жаберных щелей у рыб,—адреналин может давать расширение сосудов. То, что сужение сосудов объясняется периферическим действием адреналина и не зависит от каких-либо центральных влияний, доказывается чрезвычайно простым опытом действия адреналина на отдельные органы или части тела. Переживающее ухо кролика, нижние конечности лягушки, палец человека и т. д.—все эти объекты при пропускании через них растворов адреналина реагируют уменьшением количества протекающей в единицу времени через них жидкости, зависящим от сужения сосудов. При подкожном введении адреналина отмечается побледнение окружающей ткани, связанное с сужением сосудов на месте впрыскивания. Непосредственное действие на сосуды слизистой оболочки может легко наблюдаться на человеке при катаральном состоянии верхних дыхательных путей: благодаря сужению сосудов при местном применении адреналина уменьшается набухлость и отечность слизистой оболочки полости носа и делается свободным дыхание через нос. Органы с гладкой мускулатурой реагируют на адреналин точно так же в зависимости от их симпатической иннервации. Так, например, матка кролика реагирует на адреналин сокращением; перистальтика тонких кишок у большинства животных задерживается адреналином. Зрачок под влиянием адреналина расширяется вследствие возбуждения симпатических волокон (а не в результате паралича парасимпатических волокон, n. oculomotorii). Расширение зрачка от адреналина удобнее всего может быть наблюдаемо на вырезанных глазах лягушки. У теплокровных животных получить расширение зрачка значительно труднее, и для его наблюдения нужны специальные условия опыта,—например, у кроликов удаление верхнего шейного узла. Адреналин резко повышает переход гликогена печени в глюкозу, что ведет к гликемии и последующей глюкозурии.

Весьма интересно проследить действие адреналина на сердце. Как типичный и характерный возбудитель симпатических волокон в сердце, носящих название ускоряющих (nn. accelerantes), адреналин может и должен вызывать учащение сердечных сокращений. К этому специфическому периферическому действию адреналина присоединяется его центральное влияние на центр n. vagorum, выражающееся в возбуждении последнего. Возбуждение центра блуждающих нервов ведет к задержке сердечных сокращений. В случае введения адреналина внутривенно центральное действие скажется в замедлении сердечных сокращений, которое вслед за этим сменится резким учащением, обусловленным уже возбуждением ускоряющих нервов. В том, что указанная задержка сердечных сокращений является результатом центрального действия адреналина, легко можно убедиться, нарушив проводимость блуждающих нервов, парализовав их окончания атропином или даже их перерезав. В этих случаях преходящего урежения сокращения сердца после введения адреналина отметить не удается.

Действие адреналина на сердечно-сосудистую систему вообще и на кровообращение в частности будет зависеть и от влияния его на сердечные и на все поверхностные сосуды. Венечные сосуды сердца, как мы видели выше, могут расширяться адреналином, все прочие—суживаться. Таким образом, с одной стороны, создаются условия для улучшения работы сердечной мышцы, с другой же стороны—общее сокращение сосудов повлечет за собой чрезвычайно резкое повышение кровяного давления и вследствие этого затруднит работу сердца.

Весьма интересно отметить, что вызываемое даже большими дозами повышение кровяного давления у животных проходит чрезвычайно быстро и что уже через 5—10 минут после внутривенного введения препарата кровяное давление возвращается к норме, а иногда после кратковременного повышения становится ниже нормы. Эта кратковременность основного эффекта объясняется чрезвычайно быстрым разрушением адреналина. Разрушение особенно резко идет в печени; кроме того, на адреналин оказывает влияние и щелочная среда крови. В щелочной среде in vitro адреналин разрушается крайне быстро, причем растворы его при этом окрашиваются в красно-бурый цвет.

Быстрое падение активности адреналина в наиболее, казалось бы, естественных для гормонального продукта условиях—в крови—служит основанием для предположений, что адреналин не является тем продуктом, который в естественных условиях выделяется надпочечником в кровь. Существует мнение, что в физиологических условиях в кровь поступает соединение несколько иного строения, обладающее большей стойкостью.

Почти так же специфично, как сужение сосудов, адреналин вызывает расширение мелких бронхов, особенно если они предварительно спазматически сжаты. Это влияние адреналина на бронхи лежит в основе его применения при бронхиальной астме.

Из других свойств адреналина заслуживает упоминания его влияние на меланофоры кожи лягушки. Подкожное введение адреналина вызывает концентрацию меланофоров в отдельных местах, в связи с чем кожа лягушек делается светлее.

С фармакологической точки зрения представляет большой интерес чрезвычайно высокая активность адреналина. Для получения разнообразного действия необходимы очень малые количества его. Резкое повышение кровяного давления у крупных лабораторных животных—кролики, кошки и даже собаки—наступает от внутривенного введения 1 см³ раствора адреналина 1 : 50 000—1 : 100 000. Особенно удобно проследить действие слабых концентраций адреналина на переживающих органах. Изолированное сердце лягушки, ухо кролика и другие объекты отчетливо реагируют на разведение адреналина 1 : 100—200 млн. и больше. Эти концентрации дают несомненный эффект. Чувствительность многих органов к адреналину, в частности сердца и уха, необычно возрастает в том случае, если к растворам адреналина добавляются сами по себе неоказывающие на эти органы действия различные экстракты органов—продукты распада белковой молекулы, полипептиды и отдельные аминокислоты. В этих условиях разведения адреналина в миллиарды и даже биллионы раз дают специфическое для этого вещества действие. Большинство работ по вопросам олигодинамического действия и повышения чувствительности—сенсибилизации—проведено именно с адреналином.

При описании фармакодинамических свойств препаратов задней доли гипофиза было указано, что они в известном направлении являются аналогами адреналина: они сокращают матку, дают обусловленное сужением сосудов повышение кровяного давления и предположительно аналогично адреналину действуют на гладкую мускулатуру бронхов. После разбора действия адреналина мы должны теперь отметить, что несмотря на это в некоторых направлениях действие питуитарных препаратов и адреналина прямо противоположно. В то время как адреналин, как правило, задерживает перистальтику кишечника, препараты задней доли гипофиза ее возбуждают. Особенно должно быть отмечено, что способность повышать сокращение гладкой мускулатуры кишечника присуща именно прессорной фракции (питрессин, вазопрессин), т. е. той части активных начал задней доли, которая, казалось бы, должна считаться наиболее близким аналогом адреналина. Заслуживает внимания и прямо противоположное действие адреналина и экстрактов задней доли на меланофоры лягушки (концентрация от адреналина и распространение по поверхности от питуитарных препаратов).

Разницу в действии на органы с гладкой мускулатурой следует объяснить тем, что препараты задней доли действуют непосредственно на мышечную ткань, тогда как адреналин оказывает влияние на органы, лишь возбуждая окончания симпатической нервной системы. Этим же следует объяснить и тот факт, что адреналин вызывает сокращение маток у некоторых животных, не действуя на матки животных другого вида (в зависимости от иннервации), а экстракты задней доли гипофиза возбуждают мускулатуру матки всех обычных экспериментальных и домашних животных.

Биологическое испытание адреналина проводится по союзной фармакопее на кроликах. Адреналин испытывается по его способности вызывать повышение кровяного давления. В качестве стандартного препарата берется синтетический адреналин, абсолютно свободный от всяких примесей и обладающий постоянной силой действия, прямо пропорциональной весовому количеству препарата. Для проведения испытания кролик препарируется таким образом, что сонная артерия соединяется с ртутным манометром, снабженным пишущим пером, при помощи которого на закопченной ленте кимографа записывается кривая кровяного давления. Указанная выше чрезвычайно быстрая разрушаемость адреналина в крови позволяет сделать одному и тому же животному несколько введений. Принцип определения активности адреналина полностью совпадает с принципом определения активности препаратов задней доли гипофиза на переживающей матке: определяется доза, дающая эффект, равный эффекту, вызываемому определенной дозой стандартного препарата, и для расчета принимается доза, вызывающая субмаксимальный эффект, т. е., в случае адреналина, субмаксимальный для данного животного подъем кровяного давления. Введение каждой новой дозы производят только тогда, когда эффект от предыдущей дозы прошел и давление возвратилось к норме. Как и в случае стандартизации питуитарных препаратов, введение стандартного и испытуемого препаратов производится поочередно. Для опыта оба препарата берутся в одной и той же концентрации. В связи с центральным действием адреналина одновременно с повышением кровяного давления отмечается резкое урежение сердечных сокращений. Отдельные резкие размахи запутывают кривую подъема кровяного давления и затрудняют сравнение отдельных подъемов между собой. С целью устранения этого явления животным перед опытом вводят по 5 мг сернокислого атропина. Такая относительно огромная доза атропина нужна именно для кроликов, у которых блуждающий нерв слабо тонизирован. Для кошек и собак доза 1—2 мг атропина является достаточной для того, чтобы парализовать окончания блуждающего нерва и, прервав его проводимость, устранить возможность передачи на сердце возбуждающего центр n. vagorum действия адреналина. Способ расчета активности адреналина крайне прост: установив, какой дозе стандартного препарата соответствует данная доза испытуемого препарата, считают, что данная доза по эффекту отвечает как раз тому количеству идеального адреналина, которое содержится во взятой для сравнения дозе стандартного препарата. Обычный изготовляемый из желез адреналин по активности несколько уступает синтетическому продукту, и потому продажные растворы солянокислого адреналина, обладающие таким же действием, как раствор синтетического адреналина 1 : 1 000, на самом деле растворяются в несколько более высокой концентрации (1,2—1,3 : 1 000). Концентрация адреналина на этикетке всегда указывается в расчете на идеальный адреналин, а не на действительную навеску.

Испытание адреналина по его действию на кровяное давление является общепринятым. Фармакопея США предписывает проводить испытание на собаках.

Применяемое иногда с целями биологической стандартизации испытание адреналина на периферических сосудах (изолированное ухо, препарат Левен—Тренделенбурга) дает менее точные результаты, занимает много больше времени и технически значительно сложнее испытания на целом животном. Заслуживает внимания оригинальный метод испытания адреналина (супраренина), принятый германской фармакопеей, где к ряду обычно применяемых колориметрических реакций присоединяется испытание растворов адреналина на их оптическую активность. Вращение плоскости поляризации влево является веским доказательством наличия левовращающего адреналина.

Обычные продажные препараты адреналина в ампулах или флаконах представляют собой растворы солянокислого адреналина 1 : 1 000. Эти растворы должны быть почти бесцветны. Порозовение растворов указывает на начавшееся разложение адреналина, побурение знаменует собой уже резкую степень разложения препарата. Весьма часто адреналин применяется совместно с растворами местноанестезирующих веществ. Такие препараты, широко применяемые в зубоврачебной практике, обычно содержат адреналин в более слабой концентрации—1 : 10 000—1 : 20 000.

Быстрая разрушаемость адреналина от разных причин (в том числе особенно в щелочной среде) делает совершенно невозможным применение этого препарата per os. Вводимый под кожу или внутривенно адреналин тоже разрушается очень быстро, так что действие его и в этих случаях проявляется только частично.

Показания к применению адреналина не так многочисленны, как это могло бы казаться из описания его свойств, как сильнейшего возбудителя окончаний симпатической нервной системы.

Адреналин является прекрасным препаратом, купирующим приступы бронхиальной астмы, как сам по себе, так и в комбинации с препаратами задней доли гипофиза (антиастмокрин, астмолизин). Особенно подчеркивается блестящее действие адреналина при бронхиальной астме у детей грудного возраста. С этой целью адреналин вводится подкожно.

В целях общего воздействия на организм адреналин применяют в случаях острой слабости и даже остановки сердечной деятельности, особенно обусловленных отравлением дифтерийным токсином, хлороформом (при наркозе) и подобных состояниях. Внутривенное или иногда непосредственное в сердце введение растворов солянокислого адреналина в количестве 0,5—1 см³ может восстановить сердечную деятельность, хотя одновременное сужение поверхностных сосудов создает затруднение для работы сердца. Далее, с целями повышения давления адреналин точно так же вводится внутривенно при первичном параличе сосудов.

При введении внутривенно больших количеств изотонического раствора хлористого натрия иногда к раствору с целью повышения тонуса сосудов добавляют адреналин в количествах, соответствующих однократным дозам (0,25—1 см³ раствора 1 : 1 000).

При местной анестезии адреналин применяется как сосудосуживающее средство с целью уменьшения кровотечения и задержки всасывания местноанестезирующих веществ, что препятствует проявлению их общетоксического действия и делает анестезию более длительной.

Растворы солянокислого адреналина местно применяются с целью уменьшения набухлости воспаленных слизистых оболочек (при ринитах). Менее обоснованным является применение адреналина при остеомаляции и неукротимой рвоте беременных.

В последнее время предложен ряд синтетически полученных производных адреналина. Ни одно из них не оказалось способным полностью заменить адреналин. Близким к адреналину по строению и в некоторых отношениях и по действию является алкалоид эфедрин, обладающий, между прочим, более длительным действием.

При разборе адреналина была подчеркнута его непригодность для замещающего действия при удалении надпочечников.

В коре надпочечников находится вещество, обладающее способностью поддерживать жизнь животных с удаленными надпочечниками. Эта способность является специфичной и присуща только внутрисекреторным продуктам коры надпочечников.

Несмотря на сравнительно короткий период изучения препаратов коры надпочечника, обнимающий всего несколько лет, к настоящему времени гормон, обусловливающий собой проявление специфического действия, выделен и получен в кристаллическом виде. Как и половые гормоны, гормон коры надпочечника не содержит азота и, следовательно, не является продуктом белковой молекулы.

Гормон коры надпочечника разными авторами называется различными названиями. У нас в Союзе, где уже вопрос о производстве препаратов коры надпочечника технологически разрешен, за этими препаратами укрепляется название кортина.

Специфическая активность кортина может быть доказана на любом лабораторном животном. Наиболее удобными для опыта являются те животные, у которых операция удаления надпочечников может быть технически легко осуществлена и у которых с наибольшей достоверностью может быть подтверждено отсутствие добавочных желез или добавочной адреналовой ткани. Такому условию прежде всего удовлетворяют крупные животные, в первую очередь собаки. Кортин вводится оперированным животным подкожно. Особую убедительность получают опыты тогда, когда препарат вводят собакам не тотчас после удаления надпочечников, а 2—3 дня спустя, когда у животных полностью развивается та тяжелая картина, которая является результатом этой операции. Такие собаки лежат в полной прострации, отказываются от пищи, не реагируют на окружающее, находятся в состоянии полной адинамии. Введение кортина находящимся в таком состоянии собакам оказывает чрезвычайно резкое действие. Через 30—40 минут лежавшее на боку животное сразу приподнимается, садится и начинает проявлять признаки сознательного отношения к окружающему. Этот внезапный толчок, как бы внезапное пробуждение животного, является в высшей степени характерным признаком действия кортина. В дальнейшем животное по наружному виду ничем не отличается от нормального. При ежедневном введении определенного минимума кортина собаки с удаленными надпочечниками могут жить неопределенно долгое время, во всяком случае по многу месяцев и даже лет. Естественно, что, возвращая животных к жизни, кортин в то же самое время устраняет и целый ряд тех патологических явлений, которые развиваются у них после удаления надпочечников. В частности, введение кортина устраняет ту чрезвычайно повышенную восприимчивость к некоторым веществам (например, к гистамину), которая отмечается у таких животных. У животных с удаленными надпочечниками в крови отмечается ряд изменений. Главнейшие из них—это уменьшение содержания воды и связанное с ним изменение количества эритроцитов и гемоглобина в определенном объеме крови и повышение содержания в крови холестерина. Введение кортина повышает содержание воды в крови и уменьшает содержание холестерина. У здоровых животных кортин также, повидимому, способен производить указанное действие. Аналогичное действие кортин оказывает и на мочевину крови. Таким образом намечаются пути для определения активности кортина на здоровых животных.

Как и для большинства гормонов, для кортина не имеется пригодных для практических целей методов химического контроля. Все препараты испытываются исключительно биологическим путем. Испытание кортина представляет собой сложную и дорого стоящую процедуру. Для суждения об активности препаратов последние испытывают на их способность сохранять жизнь собакам с удаленными надпочечниками. За Е Д кортина принимается наименьшее количество препарата, потребного в сутки на 1 кг веса животного с удаленными надпочечниками для поддержания его жизни. Помимо сложности самого опыта неудобство этой методики заключается в необходимости расходовать большие количества дорого стоящего и с трудом получаемого препарата. Поэтому надо всячески приветствовать попытки испытания кортина на мелких животных или на здоровых животных по его способности вызывать определенные изменения в крови, так как это облегчит испытание технически и значительно уменьшит потребность в препарате.

Продажные высокоактивные препараты кортина немногочисленны. У нас в Союзе кортин только вступает в производство в фабричном масштабе. Потребное для проявления терапевтического эффекта содержание активных начал в препаратах должно, повидимому, быть очень высоким. Некоторые заграничные препараты содержат до 200 Е Д в 1 см^3.

Основным показанием к применению кортина является аддисонова болезнь, при которой кортин оказывает блестящее действие, устраняя как тяжелые субъективные ощущения больного и многочисленные функциональные расстройства, так и изменяя внешний вид больных, возвращая потемневшей пигментированной коже естественную окраску.

Препараты яичника. Препараты яичников имеют большую историю и в течение многих лет применялись при многочисленных заболеваниях женского организма, предположительно обусловленных понижением или отсутствием внутрисекреторной деятельности этих органов. Никаких доказательств ни химического, ни биологического характера для наличия в яичниках женского полового гормона не существовало. Попытки фармакологического изучения различных «овариинов» приводили к неясным результатам, непозволявшим дать этим препаратам сколько-нибудь точной физиологической характеристики. Блестящее развитие эндокринологии в последние 10—15 лет внесло полную ясность в этот вопрос. Длительным и разносторонним изучением специалистами разных областей знания—анатомами, физиологами, химиками и фармакологами—была установлена специфическая реакция для женского полового гормона. В связи с этим все твердо установившиеся методы изготовления «овариинов» и сами препараты были подвергнуты пересмотру и изучению, показавшим, что обычные препараты не обладают или почти не обладают способностью вызывать специфическое действие. В связи с этим возникло новое направление в вопросах изготовления, изучения и применения препаратов, содержащих гормон яичника. В то время как другие обладающие специфической активностью эндокринные препараты—инсулин, паратиреоидин, кортин—стали достоянием практической медицины одновременно с изучением их специфических свойств, препараты яичника совершенно изменились во всех отношениях.

Химическое изучение гормональных препаратов яичника закончилось выделением действующих начал в химически чистом виде. Называвшееся одно время гормоном яичника или овариальным гормоном вещество получено в кристаллическом виде; строение его можно считать вполне установленным. Как и гормон коры надпочечника, овариальный гормон не содержит азота и, следовательно, не является продуктом белковой молекулы. В настоящее время детально изучены свойства этого нового гормона, и специфические препараты, содержащие вырабатываемые яичником эндокринные продукты, характеризуются наличием в них указанного вещества.

Несмотря на упомянутую выше точность сведений о химических свойствах овариального гормона все испытания препаратов на содержание гормона производятся исключительно биологическим путем. Кроме положений, общих и для других эндокринных препаратов, здесь приходится учитывать и совершенно исключительно высокую активность гормональных начал яичника, благодаря которой содержание их даже в высоко активных препаратах столь незначительно, что химический анализ последних не может быть применен уже в силу одного этого факта.

Как уже указано выше, в основе пересмотра всего вопроса о препаратах яичника лежит открытие специфической для них реакции. Эта реакция заключается в основном в следующем.

У мелких лабораторных животных (мыши, крысы, морские свинки), имеющих короткий половой цикл, характерные циклические изменения выражены очень ярко во влагалище, слизистая которого в период течки претерпевает ряд изменений. В связи с этим меняется и микроскопическая картина влагалищного отделяемого. У кастрированных и выдержанных известное время после кастрации животных влагалищное отделяемое всегда соответствует периоду покоя.

Если кастрированному животному вводится активный препарат яичника, то у такого животного отмечается однократная течка. Это блестящее замещающее действие является специфическим для продуктов яичника и никакими гормональными препаратами других желез не может быть достигнуто. Кастрированная самка по всем своим внешним признакам, всему гормональному обмену и поведению на время становится нормальным животным, неспособным, конечно, к воспроизведению потомства лишь потому, что никаким препаратом животному не может быть возвращена способность к овуляции после удаления яичника. Тот факт, что критерием специфического действия в данном случае является способность препаратов вызывать течку, служит основанием к наименованию вещества, дающего данный эффект, гормоном, вызывающим течку, или эстрогенным веществом. Это определение объясняется не только стремлением к академической точности в характеристике физиологической активности вещества, но позволяет думать о наличии в продуктах внутренней секреции яичника других гормонов, к чему имеются веские основания.

Для проведения соответствующего испытания необходимо знать микроскопическую картину влагалищного отделяемого в разные периоды полового цикла. Наиболее подходящими животными для исследования действия гормона, вызывающего течку, являются мыши и крысы. Картина влагалищного отделяемого у них одинакова. Мазок влагалищного секрета может быть взят разными способами. Наиболее употребительным методом является соскабливание со стенок влагалища некоторого количества секрета платиновой петлей или же смывание секрета при помощи пипетки небольшим количеством воды. Добытое тем или иным путем влагалищное отделяемое наносится на предметное стекло, фиксируется метиловым спиртом и затем окрашивается по Гимза в течение 1—2 часов. После удаления излишков краски водой и высушивания препарат готов для микроскопического исследования.

Влагалищный секрет точно соответствует тому физиологическому состоянию слизистой, в котором в данный момент она находится и которое зависит от гистологических изменений, сопутствующих циклическому процессу. Влагалище выстлано двух-трехслойным эпителием. В состоянии покоя в содержимом влагалища имеются слизь, бактерии и лейкоциты, проникающие через слизистую. Процесс течки сказывается на изменении строения слизистой влагалища, которая из двухслойной превращается в многослойную. Число слоев эпителиальных клеток увеличивается в 4—5 раз, достигая 8—10—12. Наружные слои постепенно отпадают, и влагалищный секрет начинает содержать наряду с лейкоцитами эпителиальные клетки с хорошо окрашивающимся ядром—сначала в виде единичных клеток, а затем в виде целых пластов. В дальнейшем наружные эпителиальные клетки постепенно отмирают, теряют свое строение и делаются похожими на клетки ороговевшего эпителия, дающие под микроскопом картину гомогенной, одинаково на всем протяжении прокрашивающейся массы без признака ядерного строения. Такие клетки носят название глыбчатых. Одновременно с началом отторжения эпителиальных клеток начинает уменьшаться число проникающих лейкоцитов, которые постепенно уступают место эпителиальным клеткам. К тому моменту, когда отторжение эпителиальных клеток достигает максимума, все клетки носят характер глыбчатых; в этом периоде лейкоцитов во влагалищном секрете совершенно не обнаруживается. Количество одновременно отторгающихся глыбчатых клеток бывает настолько велико, что они заполняют собой весь просвет влагалища. Мазок отделяемого при этом дает сплошную картину глыбчатых клеток, расположенных кучами, иногда в несколько слоев. Эта картина соответствует наиболее резко выраженной течке. Для подтверждения факта течки необходимо получение картины сплошных глыбчатых клеток, в огромных количествах скопляющихся во влагалище. В периоде же покоя мазок влагалищного содержимого беден клеточными элементами. Вслед за описанными изменениями картина влагалищного отделяемого постепенно возвращается к той, которая соответствует периоду покоя. После сплошных, глыбчатых клеток, образующихся в результате массового отторжения отмирающих эпителиальных клеток, во влагалищном отделяемом начинают постепенно появляться лейкоциты и отдельные эпителиальные клетки с окрашивающимся ядром. Постепенно глыбчатые клетки исчезают совершенно и преобладающими элементами в мазках снова делаются лейкоциты.

Суммируя сказанное, можно схематически разбить циклический процесс, локализующийся в маточном рукаве мышей и крыс, на три основных стадии, которым соответствует определенная микроскопическая картина влагалищного секрета: 1) период покоя—лейкоциты, слизь, иногда единичные эпителиальные клетки; 2) начало течки—эпителиальные клетки с окрашивающимся ядром в большом количестве и лейкоциты; 3) собственно течка—огромное количество глыбчатых клеток. Между этими стадиями, конечно, имеется ряд переходных, которые при желании могут быть достаточно точно определены. Пользуясь, однако, указанным схематическим делением, можно всегда получить полное представление о действии вызывающего течку гормона.

Необходимо особенно подчеркнуть, что во влагалищном отделяемом никогда не отмечается присутствия красных кровяных шариков. Наличие последних в мазках всегда объясняется повреждением слизистой при взятии мазка или зависит от каких-либо болезненных процессов. Описанное основное действие вызывающего течку гормона по существу полностью характеризует его физиологические свойства. Все описанные другие стороны действия этого гормона по сути дела являются различными проявлениями действия на организм гормональных начал яичника: такова способность вызывать развитие вторичных половых признаков у недоразвитых самок и возвращать нормальные анатомические взаимоотношения и функцию уже находящимся в периоде физиологического увядания организмам; такова способность вызывать изменения не только в слизистой оболочке, но и в мышечном слое матки и в грудной железе; такова способность влиять на оперение птиц (вызывать женский тип оперения у самцов) и т. д. Несколько своеобразным и не совсем доказанным является так называемое антимаскулиновое действие, выражающееся в угнетающем влиянии на мужские половые железы.

Что касается общего фармакодинамического действия, вызывающего течку гормона, то сказать что-либо положительное по этому поводу затруднительно. Центральная и периферическая нервная система, вегетативная нервная система, дыхание, сердечная деятельность и т. д., повидимому, не подвержены влиянию даже очень больших доз гормона. Картина крови, углеводный, жировой, водный, минеральный и белковый обмен точно так же не меняются при воздействии этого вещества. Наблюдения последнего времени указывают на то, что очень большими дозами можно вызвать сокращение переживающей матки морской свинки. Общее действие на организм выражено настолько слабо, что можно говорить об его отсутствии. Это обстоятельство представляет большой интерес, в особенности потому, что эстрогенный гормон дает чрезвычайно важное в биологическом смысле специфическое действие.

Препараты, содержащие гормон, вызывающий течку, впервые были получены из фолликулярной жидкости, в которой этот гормон содержится в бо̀льших количествах, чем в ткани яичников. И тот и другой источник оказались практически весьма неудобными и дорого стоящими ввиду того, что содержание гормона в них относительно невелико, а сами органы и количество могущей быть полученной фолликулярной жидкости весьма малы. Изучением содержания эстрогенного гормона в организме было установлено, что во время беременности гормон в относительно огромных количествах содержится в крови и выделяется с мочой. Это наблюдение позволило использовать в качестве сырьевого источника мочу беременных женщин, а затем и некоторых животных, у которых содержание гормона в моче во много раз превосходит содержание этого продукта в моче беременных. Вызывающий течку гормон в значительных количествах содержится в плаценте, где он не только может накапливаться, но, повидимому, и продуцируется.

Активность обычных гормональных препаратов яичника устанавливается всегда биологическим путем. После того, что было сказано о специфическом действии эстрогенного гормона, о биологической стандартизации препаратов остается сказать очень немного. Испытание ведется на кастрированных мышах или крысах. Каждая доза препарата вводится нескольким мышам—обычно не менее 5 мышей на дозу. Препарат вводится подкожно. В случае водных растворов доза вводится в 3 или 6 приемов по 3 раза в день, следовательно, в течение одного или двух дней. При испытании масляных растворов все количество препарата вводится в один прием. У животных берут мазки до введения препарата и затем в течение нескольких дней после введения. Определяется наименьшая доза, способная вызвать течку у одной мыши или крысы. Эти дозы получают соответственно название одной мышиной или крысиной Е Д.

В качестве стандартного препарата гигиенической секцией Лиги наций выпущен кристаллический гормон, вызывающий течку, в сухом виде содержащий в 1 г 10 млн. мышиных или 3 млн. крысиных Е Д. Сопротивляемость подопытных животных может быть проверена по их реакции на этот препарат. Растворяется кристаллический гормон или в масле или в спирту. Стандартный международный препарат имеется в двух формах — кетооксиформы и бензоатадигидроксиформы. За 1 международную Е Д того и другого препарата принимается действие, вызываемое 0,0000001 препарата, т. е. 1 Е Д по существу является мышиной Е Д. Второй из указанных препаратов обладает более продолжительным действием, чем первый.

Точность указанной реакции невысока и уступает точности большинства других биологических методов оценки. Считается, что для получения результатов, дающих ошибку не более чем на ± 20%, для каждой дозы нужно брать не менее 20 мышей, что практически крайне затруднительно.

В настоящее время почти все продажные препараты, содержащие гормон, вызывающий течку, изготовляются из мочи. Производственный процесс облегчается чрезвычайной стойкостью этого гормона, не разрушающегося при воздействии высоких температур и выдерживающего обработку кислотами и щелочами.

Несмотря на указанные свойства активность препаратов при введении внутрь намного слабее сравнительно с их действием при применении парентеральным путем. Причину этого следует искать отчасти в ферментативном разрушении препаратов, отчасти в условиях всасываемости из желудочно-кишечного канала. В связи с этим применение гормональных препаратов яичника в большинстве случаев производится подкожно. Препараты, изготовляемые из мочи путем экстракции и очистки, обычно представляют собой водные растворы гормона. Обычная активность таких препаратов— от нескольких десятков до нескольких сотен мышиных Е Д в 1 см³. В последнее время эти препараты начинают вытесняться растворами гораздо более высокой концентрации (от одной до ста тысяч мышиных Е Д в 1 см³). Для этих целей пользуются или кристаллическим гормоном или же высоко очищенными препаратами. Растворы большой концентрации никогда не бывают водными; самым распространенным растворителем является масло (различные растительные масла).

Применяются гормональные препараты яичников, вообще говоря, при понижении внутрисекреторной функции этих органов. Формы различных заболеваний, обусловленных овариальной недостаточностью, столь многочисленны и разнообразны, что подробные показания к применению эстрогенного гормона не подлежат рассмотрению здесь, а разбираются в специальных разделах. В качестве общих моментов должно быть подчеркнуто, что лечение этим препаратом проводится длительно, курсами по нескольку недель, ежедневно. Вопрос о дозировке в последнее время пересматривается в сторону резкого повышения доз. От назначений по нескольку десятков или сотен Е Д переходят к дозам в тысячи и даже десятки и сотни тысяч Е Д в сутки.

Вызывающий течку гормон очень часто вводится в комбинации с гонадотропным гормоном передней доли гипофиза (типа пролана).

Из вырабатываемых в Союзе гормональных препаратов яичников наиболее известны новооварикрин (фолликулин) (фабрика эндокринных препаратов в Москве), фолликулин (завод Фармакон в Ленинграде). Активность этих препаратов колеблется от 40 до нескольких сотен Е Д в 1 см³. В последнее время приступлено к выпуску масляных растворов, содержащих в 1 см³ несколько тысяч мышиных Е Д. На этикетке указывается содержание активных начал, выраженное в Е Д действия в 1 см³.

Заграничные препараты многочисленны и разнообразны (менформон, фолликулин, прогинон, агомензин, унден и т. д.). Западноевропейские препараты дозируются в мышиных Е Д, а изготовляемые в США—в крысиных. С началом применения международного стандартного препарата все продажные препараты стандартизируются в международных Е Д (соответствующих мышиным Е Д).

Все препараты гормона, вызывающего течку, стерилизуются обычным путем, обладают высокой стойкостью и не теряют активности при хранении.

Препараты желтого тела яичников. Эндокринная функция желтого тела яичников в течение долгого времени оставалась невыясненной. Совпадение моментов образования желтых тел, с одной стороны, и оплодотворения яйца и начала беременности с другой, позволяло предполагать зависимость между этими процессами. По этим же и ряду других соображений можно было ожидать, что внутрисекреторные продукты желтого тела должны до известной степени быть антагонистами гормональным началам яичника. Эти предположения, как увидим далее, подтвержденные экспериментально, не указывали путей для правильного изготовления активных препаратов желтого тела, так как ни химических, ни биологических реакций для гормона желтого тела не существовало. В последние 4—5 лет вопрос этот разрешен полностью, но к практическому изготовлению препаратов желтого тела еще только приступают, и большинство имеющихся в настоящее время в продаже препаратов представляет собой эмпирическим путем изготовленные экстракты, наличие специфических активных начал в которых весьма мало и непостоянно. Специфическое значение продуктов внутренней секреции желтых тел удалось доказать тогда, когда было установлено, что после удаления из яичников желтых тел в слизистой оболочке матки не имеет места специфическая для начала беременности пролиферация клеток.

К настоящему моменту гормональные начала желтого тела изучены с точки зрения химической с достаточной полнотой. Вопрос, однако, еще не может считаться разрешенным полностью, поскольку разные авторы приписывают выделенным им веществам несколько отличающиеся друг от друга формулы. Предполагали, что гормонов желтого тела имеется несколько. Наиболее изученным является гормон, получивший название прогестина, который вызывает в слизистой оболочке матки изменения, обусловливающие возможность внедрения в нее оплодотворенного яйца. Гормону релаксину присуща способность вызывать расслабление тазовых связок, в результате которого делается возможным расхождение тазовых костей. Некоторыми авторами гормоны желтого тела делятся на ряд так называемых лютеостеронов. Все эти и другие, здесь не перечисляемые, гормональные действующие начала желтого тела не содержат азота и являются аналогично гормону, вызывающему течку, продуктами липоидного характера. С получением в последнее время кристаллического гормона желтого тела вопрос о том, что все стороны действия препаратов желтого тела обусловливаются одним веществом, решается, повидимому, в положительном смысле.

Фармакологическое изучение активных препаратов желтого тела, содержащих в себе всю сумму гормональных начал этого образования, позволяет с несомненностью установить их специфическое действие. Наиболее интересными являются те опыты, которыми удается установить действие этих препаратов на слизистую оболочку матки. Для опытов берутся кролики, которые удобны тем, что у них овуляция наступает после coitus'а, благодаря чему исключается возможность действия собственных гормонов желтого тела помимо вводимых извне. При введении гормона желтого тела в течение пяти дней подряд слизистая оболочка матки крольчих, кастрированных через 18 часов после coitus'а и, следовательно, лишенных возможности иметь свои собственные желтые тела, оказывалась специфически измененной и способной к иннидации оплодотворенного яйца. Наличие в слизистой оболочке матки специфических изменений, соответствующих начальному периоду беременности, подтверждается микроскопическим изучением срезов рогов матки.

В другой модификации этот опыт может быть проведен на инфантильных крольчихах, у которых точно так же может быть отмечено специфическое изменение слизистой матки под влиянием препаратов желтого тела. При работе на инфантильных животных необходимо предварительное введение им некоторого количества гормона, вызывающего течку, обусловливающего рост матки, в особенности ее мышечного слоя (но никогда не дающего специфических для начала беременности изменений слизистой). Общий рост и развитие матки позволяют легче вызвать изменения слизистой.

В связи с указанным выше отсутствием соответствующих изменений в слизистой матки после удаления желтых тел означенные опыты должны считаться подтверждающими наличие в препаратах желтых тел специфически действующих гормональных начал.

Весьма интересным для объяснения терапевтического действия гормональных препаратов желтого тела является наблюдение за действием больших доз эстрогенного гормона на естественные изменения в слизистой матки в начале беременности. Установлено, что введением больших доз вызывающего течку гормона удается задержать обычные процессы изменения в слизистой, которые при этом отсутствуют, точно так же, как это имеет место при удалении желтых тел. Этим наблюдением подтверждается взгляд на гормоны желтого тела и яичника как на антагонистов.

Активные гормональные препараты желтого тела оцениваются только биологическим путем. За Е Д препарата принимается то его наименьшее количество, которое способно в опыте на взрослых кастрированных после coitus'а или инфантильных крольчихах вызвать специфические изменения в слизистой оболочке матки, характерные для начального периода беременности. В 1935 г. выпущен международный стандартный препарат желтого тела, получивший название прогестерон. За 1 Е Д принято действие, вызываемое 1 мг препарата; прогестерон растворяется в масле.

Гормональные препараты желтого тела растворяются в маслах. Применяются они исключительно подкожно. Активность продажных препаратов (за границей) сильно колеблется. В Советском союзе к выпуску гормональных препаратов желтого тела уже приступлено.

Препараты плаценты. Выше было указано, что плацента является одним из источников гормона, вызывающего течку. Длительным изучением гормональных начал плаценты, предпринятым Коллипом и его учениками, установлено, что в плаценте содержатся гормональные начала, отличающиеся от вырабатывающихся в яичнике.

Отличительной особенностью всех экспериментальных работ с плацентой является возможность проводить их, пользуясь человеческим материалом, тогда как во всех других случаях исследование ведется с органами животных. Из человеческой плаценты выделены два вещества: одно—близкое к гормону, вызывающему течку, другое—к гонадотропному гормону гипофиза (пролану).

Гормон, близкий к эстрогенному гормону яичника, получил название эмменина. Эмменин отличается от эстрогенного гормона тем, что, обладая сравнительно слабым действием на кастрированных самок, он вызывает течку у неполовозрелых крыс. Течка обусловливается непосредственным действием эмменина на матку и влагалище; яичники при этом остаются незатронутыми. Другой особенностью эмменина является его действие при введении внутрь. Гормон, являющийся аналогом пролана, вызывает у неполовозрелых крыс картину, напоминающую ту, которая получается в результате действия обычного пролана. Отличие между этими двумя веществами заключается в том, что продукт из плаценты может проявить свое действие и при введении per os, причем в этом случае доза превышает подкожную лишь в 2—3 раза.

Это указывает на известную стойкость по отношению к ферментам пищеварительного тракта.

Приводимые отличительные свойства препаратов из плаценты могут сделать их весьма ценными при различных заболеваниях женской половой сферы. Разнообразие форм заболеваний и далеко не всегда безусловный терапевтический успех при применении гормонов яичника делают крайне желательным введение в практику новых гормональных препаратов, способных своеобразно действовать на женскую половую сферу.

Препараты из тестикул. Описывая изготовляемые из тестикул препараты, мы прежде всего должны оговориться, что речь идет лишь о гормональных препаратах, обладающих замещающим действием. Обычно с препаратами из тестикул связано представление о спермине, который никоим образом не может считаться носителем специфических внутрисекреторных свойств яичек.

Несмотря на то что весь вопрос о внутрисекреторном действии вообще был впервые экспериментально разрешен именно в опытах с пересадкой тестикул, получение гормонального препарата из этих органов было осуществлено позднее большинства изученных гормонов. Получение мужского полового гормона последовало тотчас после получения гормона яичников, вызывающего течку. Основные химические свойства эстрогенного и мужского полового гормонов, равно как и способы их выделения из органов, оказались совпадающими. Подобно гормону, вызывающему течку, мужской половой гормон может быть получен из мочи. Наиболее богатой этим гормоном является моча молодых здоровых мужчин. По своему строению мужской половой гормон близок к гормональным началам яичника и тоже не содержит азота. Аналогия между женскими и мужскими гормональными началами может быть установлена и для их физиологических свойств. Мужской половой гормон, обладая замещающим действием и являясь носителем специфических свойств яичек, по общему действию на организм и его отдельные органы и системы представляется веществом весьма малоактивным. Специфическое замещающее действие мужского полового гормона может быть установлено и наблюдаемо различными способами.

Самым старым по времени является опыт на кастрированных петухах. После кастрации у петухов наступают изменения в гребне и бороде, особенно ярко выступающие у тех пород, у которых гребень и борода хорошо развиты (белые леггорны, минорки и др.). В результате кастрации гребень уменьшается в размере, сморщивается и теряет естественный цвет. Введением в течение нескольких дней препаратов мужского полового гормона удается добиться роста гребня и возвращения ему первоначального вида. Далее, мужским половым гормоном устраняются те изменения, к которым приводит кастрация у теплокровных животных (в лабораторных условиях обычно мыши, крысы, морские свинки). Кастрация ведет к ряду изменений в добавочных половых железах—предстательной железе и семенных пузырьках в первую очередь. В последних отмечаются атрофические изменения в слизистой оболочке. Изменения в предстательной железе носят по преимуществу функциональный характер: отделяемое этой железы меняет свои свойства в смысле консистенции и способности к коагуляции. Предстательная железа кастратов после впрыскивания в течение ряда дней гормональных препаратов тестикул приобретает прежние свойства. Изменения в строении слизистой регистрируются гистологическим путем. Свойства секрета предстательной железы и семенных пузырьков отмечаются по характеру эйякулята, искусственно вызываемого электрическим раздражением поясничной части спинного мозга (позвоночного столба). Эйякулят кастрированных животных, получавших в течение ряда дней мужской половой гормон, приобретает за счет секрета предстательной железы свою прежнюю густую консистенцию и способность быстро свертываться на воздухе, тогда как до введения препаратов эйякулят кастратов жидок, скуден и медленно коагулирует.

Возвращение к норме семенных пузырьков может быть наблюдаемо и при помощи их взвешивания. Мужской половой гормон возвращает средний вес пузырькам кастратов, сильно уступающий среднему весу здоровых животных.

Число различных способов доказательств специфического замещающего действия мужского полового гормона чрезвычайно велико.

Несмотря на то, что мужской половой гормон не только выделен в кристаллическом виде, но в последнее время и синтезирован, испытание тестикулярных препаратов производится только биологическим путем по тем же соображениям, которые были приведены для гормона, вызывающего течку. Способов испытания имеется несколько. За Е Д обычно принимается то наименьшее количество препарата, которое способно вызвать у кастратов временное устранение определенных изменений, обусловленных кастрацией. В связи с видом подопытного животного единица может быть петушиной, крысиной и т. д. Точно установленного и общепринятого единообразного метода еще не имеется. В качестве международного стандартного препарата применяется выпущенный гигиенической секцией Лиги наций андростерон (получаемый из мочи кристаллический препарат). За 1 Е Д принимается эффект, вызываемый 0,1 мг препарата.

Огромное значение препаратов мужского полового гормона для практической медицины несомненно. Тем не менее внедрение их в практику даже за границей происходит весьма медленно. У нас эта медленность объясняется отсутствием в обращении активных и биологически проверенных препаратов. Немногочисленные литературные данные указывают на большое значение гормональных тестикулярных препаратов при импотенции и различных нервных расстройствах, обусловленных понижением внутрисекреторной функции яичек. Мужской половой гормон, повидимому, разрушается ферментами желудочно-кишечного тракта, благодаря чему введение его обычно производится путем инъекций.

Для препаратов мужского полового гормона обычной формой являются масляные растворы.

Еще раз должно быть подчеркнуто, что выделенный уже давно из семенников спермин ни в какой степени не является носителем специфических внутрисекреторных свойств тестикул. Все наблюдения о специфическом действии спермина или аналогичных ему препаратов, сделанные исключительно на людях, не получили подтверждения. Огромная литература по спермину в той ее части, где этому веществу приписываются специфические гормональные свойства, должна попросту рассматриваться как рекламная.

Препараты, обладающие специфическим действием, но мало доступные химическому и биологическому контролю

Препараты против злокачественного малокровия. Группа препаратов различного происхождения может быть объединена под общим названием препаратов против злокачественного малокровия. Сюда относятся многочисленные разновидности препаратов печени и слизистой оболочки желудка. Известно, что сырая печень и обезжиренная и обезвоженная слизистая оболочка желудка свиней способны вызывать повышение числа красных кровяных телец и гемоглобина у больных злокачественным малокровием. Обладая специфическим действием, и печень, и слизистая оболочка желудка едва ли с полным правом могут считаться органами внутрисекреторными в обычном смысле этого слова (имея, конечно, в виду в качестве продукта внутренней секреции антианемически действующие вещества). Обычный экспериментальный путь доказательства эндокринной функции— удаление органа и устранение вызванного этим заболевания введением экстрактов из удаленного органа—неприменим в данном случае по понятным причинам. С другой стороны, имеется целый ряд предположений, что антианемические продукты накапливаются в организме, в частности, в печени, в результате процессов расщепления белковых продуктов, имеющих место в желудке, для нормального развития которых необходима нормальная функция слизистой желудка (эти соображения делают понятным частую связь желудочной ахилии со злокачественным малокровием). Таким образом отнести антианемические препараты к гормональным не представляется возможным. Однако их специфическое действие ставит их в ряд наилучших препаратов, представляющих собой наиболее блестящее достижение органотерапии. Успехи в препаративном отношении в области антианемических препаратов чрезвычайно высоки. За несколько лет препараты печени проделали огромную эволюцию от сырой печени до высокоактивных, предназначенных для парентерального введения. Одновременно с очисткой препаратов и заменой исключительного введения per os подкожным или внутримышечным было достигнуто и чрезвычайно большое повышение активности препаратов.

Число препаратов, обладающих несомненным действием при злокачественной анемии, в последнее время продолжает увеличиваться. Кроме двух основных источников—печени и желудка—теперь имеются препараты, получаемые в результате воспроизведения процессов расщепления белков, имеющих место в желудке. Действующие начала этих препаратов химически изучены еще недостаточно. Предположение о том, что активность их зависит от входящей в их состав меди, не подтвердилось. Точно так же пока остаются недоказанными утверждения, что антианемические активные вещества представляют собой смесь двух или трех определенных аминокислот. Чрезвычайно большое терапевтическое значение антианемических препаратов делает более чем желательным то или иное определение их активности. Инъицируемыми препаратами печени пробуют проводить лечение даже в тех случаях, когда ранее единственно возможным терапевтическим мероприятием считалось переливание крови. Это обстоятельство требует гарантии высокой активности препаратов, так как действие антианемических препаратов по понятным соображениям не может проявиться так же быстро, как действие переливания крови. Для замены переливания крови введением препарата врач должен быть абсолютно уверен в том, что он вводит препарат, обеспечивающий терапевтический успех.

Вопрос о способах биологического контроля антианемических препаратов к настоящему времени еще не может считаться разрешенным. Наилучшими по достигаемым результатам, повидимому, являются методы, основанные на определении способности этих препаратов вызывать увеличение числа сетчатых форм эритроцитов (ретикулоцитов) у разных животных (морские свинки, голуби). Все эти методы отличаются чрезвычайной кропотливостью и трудоемкостью.

Препараты печени, сухие и для приема внутрь, назначаются в больших количествах, соответствующих 150—200 г печени. Парентерально вводимые препараты, отвечающие по активности вводимым per os, содержат в 1—2 см³ количество активных начал, содержащееся в 10—15 г, а последнее время даже и 100—200 г, печени.

Число антианемических препаратов печени, имеющихся в продаже, очень велико. Наиболее известный советский препарат гепатокрин имеется в разных формах для применения различными путями. Заграничные препараты многочисленны и разнообразны по названиям (Liver-extract, Hepatrat, Hepatoson, Hepampult и др.). Препараты из слизистой желудка обычно назначаются per os. Из препаратов желудка у нас известны гастрокрин, гастроль и др.

Препараты, понижающие кровяное давление (расширяющие поверхностные сосуды). Весьма многим органотерапевтическим препаратам приписывается способность вызывать понижение кровяного давления путем расширения поверхностных сосудов. Доказана возможность выделения таких веществ из самых разнообразных органов и тканей. На практике наибольшую известность приобрели препараты из мышечной ткани вообще, в частности, из сердечной мышцы, из поджелудочной железы непосредственно и продукты ее секреторной деятельности, выделяемые из мочи, далее, препараты из печени и селезенки. Для всех этих продуктов указывается их способность вызывать общее снижение кровяного давления на более или менее длительный период. Препараты из мышечной ткани, кроме того, считаются обладающими способностью расширять спазматически сжатые венечные сосуды сердца. Вполне естественным было бы ожидать, что действие всех этих разнообразных препаратов объясняется содержанием в них одних и тех же действующих начал. Одно время их относили к тем продуктам, которые могут быть выделены из дрожжей и которые способны также вызывать расширение сосудов, а именно—к аденозину, адениловой и аденозинфосфорной кислотам. Данные последнего времени не подтверждают этих предположений, равно как и не позволяют отнести активных начал этих препаратов к ранее известным в качестве расширяющих сосуды и вызывающих падение кровяного давления веществам—гистамину и холину, находящимся в различных тканях организма и выделяемым из них.

Экспериментальная проверка действия всех этих многочисленных препаратов дает не очень яркие результаты. Получаемое в остром опыте снижение давления (лучше всего эти наблюдения удаются на собаках) не носит столь значительного и длительного характера, чтобы по нему можно было заключить об особенно благоприятном действии на больных. Наибольший интерес привлекает к себе вещество, выделяемое из поджелудочной железы или из мочи здоровых людей и животных, связанное с нормальной функцией этого органа (так как у животных с удаленной поджелудочной железой они в моче не обнаруживаются). Это вещество известно под именем калликреина, или падутина, одно время оно даже называлось гормоном кровообращения. Кроме способности к непосредственному снижению кровяного давления калликреин, повидимому, может до известной степени считаться антагонистом адреналина, проявляя свое действие в разнообразных направлениях, в частности, например, задерживая развитие адреналиновой гипергликемии. Калликреин задерживает также и сосудосуживающее действие адреналина, что позволяет поставить этот препарат на особое место в ряду других понижающих давление органотерапевтических продуктов. Производство калликреина у нас в Союзе фабричным путем представляет вопрос ближайших дней. Из поджелудочной железы непосредственно вырабатывается препарат под названием ангиотрофин.

Попытки доказать специфическое действие препаратов мышечной ткани и их аналогов на венечные сосуды сердца не дали удовлетворительных результатов.

Препараты из мышечной ткани носят самые разнообразные названия. Наиболее привившееся у нас в Союзе название—миоль; заграничные весьма различны—миотрат, локарноль, миостон и др.

Одно время привлекавший к себе внимание так называемый гормон сердца, повидимому, ничем не отличается от препаратов из мышечной ткани вообще. Число предлагаемых вновь препаратов, понижающих кровяное давление, в последнее время все увеличивается; указывают, как на особенно активное, на вещество, выделяемое из предстательной железы и спермы.

Показания к применению этих препаратов сводятся к различным состояниям гипертонии, в частности, эссенциальной. Само собой разумеется, что случаи повышения тонуса сосудов, зависящие от особых специальных причин, служат показанием к применению веществ, устраняющих основную причину, и менее пригодны для лечения разбираемыми органопрепаратами.

Миоль считается показанным при грудной жабе. Калликреин как антагонист адреналина назначают даже при самопроизвольной гангрене, полагая возможным устранить причину спазма сосудов, лежащего в основе этого заболевания.

ГРУППА ПРЕПАРАТОВ, ИМЕЮЩИХ ПРАКТИЧЕСКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ В КЛИНИКЕ, НО С НЕУСТАНОВЛЕННЫМ ТОЧНО ХАРАКТЕРОМ ДЕЙСТВИЯ

Сюда относятся все те препараты из различных органов, действие которых не может быть сведено к наличию в них тех или иных активных веществ и для которых экспериментально не удается доказать какого-либо определенного и отчетливо выраженного действия. В группу таких препаратов должны быть отнесены продукты желез и органов с точно неустановленным характером действия, затем препараты, изготовляемые из желез, с известным характером, но без учета их действующих начал, и, далее, многочисленные лизаты и препараты из мочи беременных.

Ко всем этим разнообразным препаратам фармакология неизбежно подходит с некоторым скепсисом, не имея возможности в опыте сколько-нибудь отчетливо проследить их действие.

Объективный подход к группе препаратов из органов с неустановленным характером действия (помимо лизатов) не позволяет установить наличия какого-либо определенного, а тем более специфического действия. Препараты из шишковидной железы, грудной железы, предстательной железы, матки и т. д. являются типичными представителями таких препаратов.

Несколько особняком стоит вопрос о спермине или препаратах, содержащих его (спермокрин, спермоль). Спермин представляет собой индивидуальное вещество точно установленного строения, весьма богатое амидными группами. Это вещество не имеет ничего общего с мужским половым гормоном. Ни одна из многочисленных физиологических реакций, свойственных мужскому гормону, не может быть вызвана спермином, не способным ни при каких условиях опыта вызвать устранения явлений кастрации.

Значение спермина как терапевтически ценного вещества является довольно спорным. В то время как огромное количество наблюдений многих авторов говорит за несомненную терапевтическую активность спермина, имеется и целый ряд отрицательных данных. Из экспериментальных данных о физиологических свойствах спермина наибольшее значение имеет подтвержденная многими исследователями способность этого вещества вызывать восстановление нормальной работы утомленного переживающего (изолированного) сердца. Эти наблюдения и клинические данные позволяют притти к выводу, что спермин обладает некоторым возбуждающим, бодрящим действием, особенно ярко сказывающимся у субъектов истощенных и ослабленных длительными заболеваниями, переутомленных и т. п.

Следует признать совершенно недопустимой характеристику спермина как вещества, возбуждающего половую деятельность и устраняющего явления недостаточности внутренней секреции мужских половых желез. Не являясь продуктом внутренней секреции, спермин, естественно, не дает никакого замещающего действия, одинаково влияя как на мужчин, так и на женщин.

Действие спермина скорее всего подходит под понятие возбуждающего неспецифического действия. Из сказанного вытекают показания к применению спермина.

Наиболее употребительными препаратами, содержащими спермин, являются «спермин», спермокрин, спермоль. Все препараты имеются в спиртовом растворе для приема внутрь и в ампулах [illegible] впрыскивания в водном растворе.

ЛИЗАТОТЕРАПИЯ И ГРАВИДАНОТЕРАПИЯ

Проф. Н. А. Шерешевский (Москва)

Лизатотерапия

Лизаты были предложены впервые проф. М. П. Тушновым и являются при ряде заболеваний несомненно ценными лекарственными веществами. Здесь мы рассмотрим только применение их при эндокринных заболеваниях.

О механизме их действия сказано достаточно подробно в теоретической части руководства. Лизатотерапию рассматривают как неспецифическую терапию в сочетании с гормональным эффектом, так как в ряде лизатов гормоны несомненно сохраняются. Конечно, нельзя игнорировать и лекарственного влияния содержащихся в лизатах солей, липоидов и др. Ряд экспериментальных и клинических наблюдений уже выявил фармакодинамику лизатов, и поэтому можно говорить о показаниях и противопоказаниях к их назначению.

Существует, как известно, два метода лечения лизатами: монолизатная терапия (когда берется только один лизат) и полилизатная (когда применяется целый набор их—комплекс). Монолизатную терапию применяют, главным образом, в целях активизации организма и как заместительную терапию, по преимуществу при тех заболеваниях эндокринных желез, которые характеризуются снижением их функциональной деятельности. Применяют обычно лизаты фабрики эндокринных препаратов Наркомздрава (Москва). Дозировка: 25—50% растворы в дозах 0,1—1,0 ежедневно или через 1—2 дня, глядя по случаю, в течение 20—30 дней, иногда и значительно дольше. Инъекции обычно делаются в ягодичную область, внутримышечно.

При назначении монолизатной и полилизатной терапии следует, конечно, принять во внимание мнение основателя этой терапии, проф. Тушнова, который считает, что «большинство лизатов клинически вызывает общий подъем сил и работоспособности, повышает обмен веществ, дает приподнятое настроение духа, т. е. восстанавливает общий биотонус организма. Это благоприятно отражается на деятельности всех систем: нервной, кровеносной, дыхательной, мышечной, ретикуло-эндотелиальной, железистой и пр. В этом отношении терапевтическое действие лизатов вполне идентично эффекту протеинотерапии и может быть очень выгодно использовано врачами при нервном и физическом переутомлении, при преждевременном увядании, общем упадке сил, артериосклерозе, измененном обмене веществ, неврастении, при острой и хронической инфекции и т. п.». Эти показания дают достаточно широкое поле для применения лизатов.

Лучше всего действует, как показал наш клинический опыт, применение тестолизата и овариолизата (препараты мужских и женских половых желез) при недостаточности половых желез, старческой дряхлости, климактерических расстройствах, переутомлении и пр. Здесь четко выявляется не только неспецифическое влияние на организм этих лизатов, но и гормональное их влияние—усиление полового чувства, временное возобновление менструаций у климактерических женщин, усиление менструаций у женщин с олигоменореей и пр.

Такая заместительная терапия при пониженной функции половых желез имеет несомненное значение, но, разумеется, применение с этой целью половых лизатов не обнаруживает на атрофированные половые железы того «реставрирующего» действия, о котором говорил в своих работах проф. Тушнов. Так, например, применение тестолизата у евнухоидов, где имеется или врожденное недоразвитие полового аппарата или атрофия его как результат перенесенных воспалительных процессов, травмы и пр., получается отчетливое общее действие (взбадривание организма, иногда эротизация и пр.), но какого-либо «реставрирующего» влияния на половые железы отметить не удавалось. То же, видимо, имеет место и при недоразвитии и атрофии женского полового аппарата.

Применение тиреолизата при микседеме и гипотиреозах дает, несомненно, почти такой же эффект, как и применение тиреоидиновых препаратов (тиреокрин и др.), но восстановления анатомической и функциональной целостности щитовидной железы при этом не происходит, и, таким образом, от применения тиреолизата ни микседема, ни гипотиреозы не проходят так же, как и от применения любых тиреоидиновых препаратов. Это обстоятельство приводит к выводу, что каких-либо преимуществ тиреолизат перед обычным тиреокрином не имеет. Наоборот, приходится признать, что тиреокрин, даваемый внутрь, гораздо более удобен для приема и лучше влияет, чем тиреолизат, который вводится внутримышечно. К тому же тиреоидиновые препараты при микседеме и гипотиреозах даются больным в течение очень долгого времени (если не постоянно) с перерывами, применение же тиреолизата в течение долгого времени в виде инъекций для больного невыносимо. Вместе с тем не следует забывать, что в эксперименте длительное применение продуктов белкового распада (которыми и являются лизаты) ведет к перерождению органов.

То же следует сказать и о применении любого лизата любой железы с внутренней секрецией, который мы хотели бы применить с лечебной целью при состояниях атрофии данной железы с проявлениями отсутствующей или сниженной функции ее.

На основании большого экспериментального и клинического материала мы с уверенностью можем сказать, что «органотропного» действия лизаты не выявляют и, следовательно, применение их при различного рода атрофических процессах в соответствующих эндокринных железах является нецелесообразным. Применение лизатов как заместительной терапии в тех случаях, где лизат железы содержит в себе свойственные для этой железы гормоны, вполне целесообразно, так как помимо гормонального влияния мы при этом имеем и неспецифическое действие данного лизата на весь организм.

Принимая во внимание, что моногландулярных заболеваний нет (имеется лишь преобладающее значение в клинической картине первично пораженной железы), а все эндокринные заболевания являются по сути дела плюригландулярными, возникла естественно мысль применять при эндокринопатиях и полилизатную терапию.

При полилизатной терапии (комплекс лизатов отдельных желез) пользуются результатами детального изучения больного (клинического, биохимического и т. п.) с целью установления так называемого эндокринного профиля и точного уяснения себе всего того, что происходит во всех органах и системах данного больного, с целью повлиять соответствующим набором (комплексом) лизатов на все пораженные железы и органы, а также, разумеется, и на весь организм больного. Фармакодинамические свойства каждого из входящих в комплекс отдельного лизата могут при некоторых тяжелых формах эндокринопатий давать временный эффект. Говорить о выздоровлении от тяжелых эндокринопатий, конечно, не приходится. Целый ряд эндокринопатий, как базедова болезнь, сахарная болезнь, несахарный диабет, ряд нейрогипофизарных заболеваний, различные формы эндогенного ожирения, различного происхождения заболевания полового аппарата и т. д., имеющие сложный генез и разнообразную этиологию, не могут, конечно, лечиться комплексом лизатов без учета этиологических и патогенетических моментов. В самом деле, и сифилис, и психическая травма, и обычный воспалительный тиреоидит могут дать клиническую картину базедовой болезни, и было бы упрощенчеством все формы этого страдания лечить комплексом лизатов. То же самое следует сказать о всех других заболеваниях. Нужно со всей категоричностью заявить, что излечения эндокринопатий от полилизатной (и монолизатной) терапии не наступает.

Гравиданотерапия

В терапии эндокринных заболеваний, по преимуществу же при заболеваниях половых желез, приобрел известное значение препарат гравидан, предложенный А. А. Замковым в 1929 г. Гравидан является препаратом мочи беременных женщин (метод его приготовления пока еще не опубликован). Моча беременных, как известно, содержит помимо обычных составных частей мочи большое количество женского полового гормона (фолликулина) и гонадостимулирующего вещества, которое, повидимому, не идентично с гонадотропными (пролан А и В) гормонами передней доли мозгового придатка. Очень вероятно, что в моче беременных содержится и ряд других гормонов и биологически и химически активных веществ, обладающих определенной фармакодинамикой.

Препарат гравидан, который, как указано, содержит большое количество фолликулина и гонадостимулирующего вещества, был впервые применен Замковым у больных с нарушением функции полового аппарата: аменорея, дисменорея, импотенция, бесплодие, климактерические расстройства и т. п. По заявлению Замкова «эффект гравиданотерапии сказывался в быстром повышении общего тонуса, в восстановлении сна, аппетита, памяти, нарастании сил и повышении трудоспособности».

Несомненно, применение лекарственного препарата, содержащего фолликулин и гонадостимулирующее вещество, должно быть эффективным. Эта эффективность, естественно, прежде всего выявляется в качестве заместительной и активирующей особенности действия гравидана при всех проявлениях пониженной деятельности яичников у женщин в климактерическом периоде и у молодых женщин с недоразвитием полового аппарата, а также и у мужчин с недоразвитием или атрофическим состоянием половых желез.

Нам нередко приходилось применять при этих состояниях стерильную мочу беременных (под названием эндокридан в дозах по 1—3 см^3 ежедневно в течение 20—30 дней, подкожно), и результаты действительно были вполне удачные: усиливалось половое чувство, усиливались менструации, а в климактерическом периоде они возобновлялись после нескольких месяцев и даже лет отсутствия. У мужчин в различных случаях гипогенитализма мы также видели успех. Правда, как и от всех препаратов, успех был только временным.

Те благоприятные результаты, которые иногда приходится наблюдать от препаратов мочи беременных (эндокридан и др.), можно легко объяснить тем тонизирующим влиянием, которое оказывают на всякий организм (мужской и женский) содержащиеся в них женский половой гормон, гонадостимулирующее вещество и продукты белкового распада; частично эффект может быть объяснен и неспецифической терапией.

Нужно сказать, что биологи в эксперименте доказали влияние мочи беременных на овогенез и частично на сперматогенез, овариально-менструальный цикл и т. п., так что применение препаратов из мочи беременных уже имеет свои теоретические обоснования.

Некоторые авторы, например, приготовляя из мочи беременных так называемый гонадостимулирующий экстракт (Брозиус и Шафер), повидимому, не лишенный и фолликулина, добивались увеличения объема яичек и резкого усиления сперматогенеза. Таким образом, приходится признать, что в препаратах, приготовленных из мочи беременных (гравидан и просто стерильная моча беременной женщины до III—IV месяца беременности), мы имеем лекарственные вещества, способные активировать и стимулировать неполноценные в анатомическом и функциональном отношении половые железы (в особенности же во время климактерического периода у женщин и у дряхлеющих мужчин), а также способные влиять тонизирующим образом на стареющий организм своим фолликулином, пролоноподобным веществом, своими продуктами белкового распада (в последнем случае как «неспецифическая терапия»). Это значительно суживает круг болезненных состояний, при которых возможно и уместно применение этих препаратов.

Вопрос о лекарственном применении как лизатов, так и препаратов из мочи беременных женщин еще далеко не разрешен. Как и при всех новых лекарственных веществах, необходимы большая осторожность и строго научный подход в их применении.

РЕНТГЕНОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Проф. А. В. Айзенштейн (Москва)

Эндокринные железы представляют собой особенно благоприятный объект для рентгенотерапевтического воздействия в тех случаях, когда заболевание зависит от патологически повышенной функции этих органов, так как, как мы увидим ниже, клетки в состоянии повышенной функции особенно чувствительны к рентгеновским лучам. Рентгеновский метод лечения отличается еще тем чрезвычайно ценным преимуществом, что при облучении целого органа, состоящего из морфологически и функционально различных клеточных элементов, мы имеем возможность благодаря различной чувствительности различных клеток к рентгеновским лучам, элективно воздействовать на определенные составные части органа, не затрагивая или мало затрагивая жизнедеятельность остальных его элементов.

По аналогии с органотерапией эффект рентгенотерапевтического воздействия в целом ряде случаев содействует выяснению функционального значения той или иной эндокринной железы. Особенно велико значение рентгеновского облучения в качестве экспериментального метода, позволяющего нам выключать функцию той или иной железы частично или совершенно и, что особенно ценно, в целом ряде случаев благодаря вышеупомянутому элективному действию выключать лишь отдельные составные ее части и таким образом установить их функциональное значение. Ввиду всего этого понятно, что рентгеновский метод в качестве лечебного и экспериментального завоевал себе прочное место в современной эндокринологии, причем несомненно, что предоставляемые им возможности далеко еще не исчерпаны и обещают еще чрезвычайно обширное поле для дальнейших наблюдений и исследований.

Не останавливаясь здесь на биологическом действии рентгеновских лучей, перейдем к рассмотрению их действия при заболеваниях различных желез.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Среди заболеваний желез внутренней секреции, к которым применяется лечение рентгеновскими лучами, базедова болезнь как по количеству накопленных наблюдений, так и по достигнутым результатам занимает несомненно первое место.

Первые попытки лечения базедовой болезни рентгеновскими лучами относятся к концу первого десятилетия после открытия рентгеновских лучей. Пионерами в этом направлении были американцы (Мейо, Бек), выступившие в 1904 г. с сообщением о достигнутых ими благоприятных результатах при этом заболевании. Новый метод лечения базедовой болезни был быстро принят в Европе (Гольцкнехт, Шварц и др.), но быстро натолкнулся на резкое сопротивление со стороны хирургов с известным венским хирургом Эйзельсбергом во главе, которые ставили рентгенотерапевтическому методу в минус, что он вызывает сращения между железой и окружающими тканями и тем значительно затрудняет операцию, если таковая впоследствии оказывается необходимой. Несмотря на эти препятствия рентгенотерапия базедовой болезни все же продолжала успешно пробивать себе дорогу. В 1905 г. Людин мог уже собрать из литературы материал в 208 случаев со значительным процентом успешных результатов. Последние десятилетия обогатили нас численно значительным и клинически точно прослеженным материалом. Наиболее крупной статистикой является сводка Зильмана, охватывающая 500 случаев, из которых 328 прослежены были в течение ряда лет, 36 до рентгенотерапии безуспешно подвергались хирургическому лечению, а 3 случая были даже дважды оперированы.

Эти данные с несомненностью выяснили все положительные стороны рентгеновского метода лечения базедовой болезни: большой процент успешности, длительность достигнутых результатов в значительной части случаев и полную его безопасность. О смерти больных базедовой болезнью при применении рентгеновского лечения имеются единичные сообщения, причем вообще сомнительно, можно ли в этих случаях ставить смертный исход в непосредственную связь с рентгенотерапией.

В дальнейшем выяснилось, что вероятность образования сращений, могущих затруднить впоследствии операцию при тех умеренных дозах, которые применяются при лечении базедовой болезни, невелика. Вследствие этого и сопротивление со стороны хирургов в значительной степени ослабло. Например, во франкфуртской хирургической клинике Шмидена рентгенотерапевтический метод является прочной составной частью в плане лечения базедовой болезни, и даже наиболее резкий противник этого метода, Эйзельсберг, должен был на съезде немецких естествоиспытателей и врачей в 1924 г. признать, что «ввиду усовершенствования дозировки, гарантирующей от неприятных осложнений, от рентгенотерапии базедовой болезни следует ожидать значительных успехов». Метод этот наряду с другими занял в настоящее время определенное место при лечении базедовой болезни. Как для терапевтического и хирургического методов лечения базедовой болезни, так и для рентгенотерапевтического имеются свои показания и противопоказания, о чем говорилось в соответствующей части настоящего руководства.

Что касается механизма воздействия рентгеновских лучей при базедовой болезни, то мы тут, несомненно, имеем дело с непосредственным влиянием лучей на болезненно измененную функцию клеток увеличенной щитовидной железы. Интересен факт, что нормальная щитовидная железа крайне мало чувствительна к рентгеновским лучам. В опытах на животных (Пфейфер, Фиорентини и др.) при облучении щитовидной железы не удалось получить симптомов гипертиреоидизма. Гистологические исследования облученной нормальной железы также не обнаружили никаких изменений. Равным образом и при наблюдениях на людях с нормальной щитовидной железой, у которых по тому или иному поводу производилось облучение области шеи, ни разу не удалось установить изменений со стороны щитовидной железы. Интересно еще то обстоятельство, что нетоксическая струма без явлений гипертиреоидизма мало реагирует на облучение рентгеновскими лучами даже при применении значительных доз. Из всех этих наблюдений с несомненностью следует, что высокая чувствительность щитовидной железы при базедовой болезни, реагирующей уже на небольшие дозы, стоит в связи с повышенной функциональной деятельностью ее клеток при этом заболевании, с повышенной интенсивностью происходящих в этих клетках физико-химических процессов, что находится в соответствии с общими законами биологического действия рентгеновских лучей, по которым клетки в состоянии повышенной функции (например, грудная железа в период лактации) обладают повышенной чувствительностью к рентгеновским лучам. Действие рентгеновских лучей в этих случаях заключается во влиянии на физико-химические процессы в сторону понижения их интенсивности. По выражению Борака рентгенотерапия в этих случаях является «редукционной терапией», аналогичной оперативному удалению части патологически увеличенной щитовидной железы. О деталях тех изменений, которые рентгеновские лучи вносят в физико-химические процессы в клетках базедовой струмы, мы, как и вообще о более тонких деталях биологического действия рентгеновских лучей, мало знаем.

Что касается клинического течения базедовой болезни под влиянием облучения, то уже после первых 3—4 сеансов исчезают общие нервные явления: подавленное настроение, повышенная раздражимость, беспокойство, ощущение страха, бессонница. Вскоре вслед за этим наступает понижение тахикардии и уменьшение или полное исчезновение кардиоваскулярных симптомов, как рвота, поносы, поты. Одновременно отмечается повышение в весе и увеличение мускульной силы, исчезновение аменореи, гликозурии и, что особенно интересно, понижение или даже полное возвращение к норме повышенного основного обмена. Последнее с несомненностью доказывает, что под влиянием рентгеновских лучей мы, действительно, получаем уменьшение продукции ядовитых веществ со стороны щитовидной железы. Дольше остальных симптомов держится пучеглазие и струма, но в большинстве случаев и они, хотя и несколько позже, исчезают. Борак при обследовании ряда больных через несколько лет после облучения констатировал у большинства уменьшение или исчезновение струмы, которое происходило медленно и тянулось продолжительное время после окончания облучения, между тем как субъективно больные чувствовали себя вполне здоровыми и работоспособными. Это расхождение во времени между исчезновением субъективных и целого ряда объективных симптомов болезни, с одной стороны, и уменьшением струмы, с другой, Борак объясняет тем, что первым эффектом рентгеновских лучей является понижение интенсивности физико-химических процессов в протоплазме, для чего достаточно небольших доз. В результате получается уменьшение или исчезновение симптомов отравления организма ядовитыми веществами, продуцируемыми железой. Под влиянием суммирования доз при повторных облучениях получается изменение также и в ядрах клеток с повреждением их пролиферативной функции, в результате чего и получается уменьшение железы. Такого рода еще увеличенные, но уже не продуцирующие больше патологических количеств секрета струмы Борак по аналогии со struma basedoficata обозначаются термином struma debasedoficata.

Чрезвычайно интересно влияние, которое оказывает рентгенотерапия на основной обмен у базедовиков. Как известно, основной обмен у базедовиков значительно повышен по сравнению с нормой (по материалам клиники Мейо повышение это достигает 66%); симптом этот служит даже для выявления нерезко выраженных форм гипертиреоза. Установлено, что рентгенотерапия оказывает определенное влияние на повышенный основной обмен у базедовиков, снижая его. Из других явлений нарушенного обмена интересно исчезновение под влиянием облучения нередких у базедовиков явлений гликозурии и гипергликемии.

Вышеописанное клиническое течение характерно для острых и подострых случаев базедовой болезни. При хронических случаях обычно требуется больше времени, пока удается восстановить нормальную функцию органов, истощенных продолжительным хроническим отравлением ядом щитовидной железы. Гольцкнехт обозначает это явление термином reversion (длительность срока лечения представляет собой в известном смысле зеркальное изображение длительности заболевания).

В связи с картиной изменения клинических симптомов базедовой болезни под влиянием рентгеновских лучей мы должны еще остановиться на двух пунктах: на возможности повышения явлений гипертиреоидизма под влиянием облучения, с одной стороны, и перехода гипертиреоидизма в гипотиреоидизм с явлениями микседемы—с другой. Что касается первой возможности, то в литературе описаны лишь единичные случаи (Гильмер, Кинбек, Манабер), в которых через несколько часов после облучения появились симптомы возбуждения (потемнение сознания, повышение температуры, ускорение пульса до 180°, появление пота, понос и одышка), указывающие на быстрое, внезапное повышение явлений гипертиреоидизма. Защитники существования биопозитивного действия рентгеновских лучей (раздражающих доз) объясняют эти явления стимулирующим действием небольших доз рентгеновских лучей на функцию клеток щитовидной железы и сделали даже вывод о нецелесообразности применения слишком малых доз. Но несомненно, что это объяснение не соответствует действительности. Вышеуказанные явления аналогичны явлениям, наступающим иногда вскоре вслед за струмектомией и объясняемым усиленным поступлением тиреоидина в кровеносную систему в результате манипуляции на железе при операции. Подобный процесс мы должны предполагать и в основе вышеописанных явлений возбуждения в первые часы после облучения. Мы тут имеем дело с быстрым «вымыванием» накопившегося в железе секрета (Inkretstoss по Бораку). Не увеличением дозы, как думают защитники так называемого раздражающего действия рентгеновских лучей, а наоборот—осторожным применением небольших доз мы можем избегнуть этих неприятных побочных явлений. Как уже было указано, подобные случаи единичны, и при применяемых в настоящее время умеренных дозах подобные явления маловероятны.

Что касается вопроса о переходе гипертиреоидизма в гипотиреоидизм в результате слишком интенсивного действия рентгеновских лучей, то теоретически такая возможность допустима. Но на практике среди многочисленных, насчитываемых тысячами облучений при базедовой болезни описаны лишь единичные подобные случаи (Кордуа, Гаудек), да и то остается еще под вопросом, вправе ли мы отнести эти явления за счет облучения, так как несомненно, что в некоторых случаях при базедовой болезни и без всякого постороннего вмешательства явления гипертиреоидизма могут переходить в гипотиреоидизм. Во всяком случае, эти наблюдения рекомендуют известную осторожность при применении рентгеновских лучей не столько в смысле дозировки при каждом сеансе (здесь применяемые дозы и так невелики), а в смысле суммирования действия ряда, хотя и растянутых на месяцы, серий облучений. Крайне желательно иметь в этом отношении критерий, аналогичный исследованию крови при рентгенотерапии лейкемии, который позволил бы нам на основании объективных данных судить о степени уже достигнутого эффекта и сообразно с этим модифицировать или временно совершенно остановить дальнейшее облучение. Наиболее целесообразным критерием такого рода является исследование основного обмена, так как, как было уже указано выше, повышенный у базедовиков основной обмен под влиянием рентгеновского облучения постепенно приходит в норму.

При чрезвычайной чувствительности базедовой струмы к рентгеновским лучам терапевтический эффект можно получить и при применении мягких, совершенно не фильтрованных или слабо фильтрованных (через 1 мм алюминия) лучей. Но ввиду повышенной чувствительности кожи у базедовиков к рентгеновским лучам (вследствие повышенной возбудимости вазомоторов, усиленного кровенаполнения и повышенной влажности кожи) на практике применяются лишь лучи, фильтрованные через 3 мм алюминия или 0,5 мм меди. Ввиду применения небольших доз повреждения кожи при проведении лечения lege artis исключаются. Струма облучается обычно с двух боковых и с одного медианного переднего поля (6×8 см), на каждое поле дается в общем одна треть HED[1]. В область облучения включается также и manubrium sterni, чтобы, таким образом, одновременно подвергнуть облучению и зобную железу (gl. thymus), патологическое изменение которой (thymus persistens) в большинстве случаев базедовой болезни есть установленный факт. Это увеличение тимуса представляет большую опасность при оперативном вмешательстве. Как уже было указано, попытки распространения оперативного вмешательства при базедовой болезни также и на gl. thymus дали увеличение смертности от операции. При рентгенотерапии включение gl. thymus в круг действия рентгеновских лучей при высокой чувствительности этой железы к рентгеновским лучам (см. ниже) никаких осложнений или затруднений не представляет. Ввиду частоты нахождения увеличенной gl. thymus при базедовой болезни и опасности с этой стороны при операции некоторые хирурги (Кохер) рекомендуют до операции профилактическое облучение этой железы у базедовиков.

Что касается распределения отдельных сеансов по времени и, в особенности, интервалов между сериями, то тут необходим индивидуальный подход. Чем интенсивнее явления интоксикации, тем медленнее рекомендуется проводить лечение—через день или с промежутками в 2—3 дня. Наблюдения над изменениями субъективных и объективных симптомов, в особенности основного обмена, дают критерий по вопросу о повторении лечения. В общем, лечение повторяется до восстановления работоспособности. Больные остаются под наблюдением и в случае наступления рецидива снова подвергаются облучению.

ЗОБНАЯ ЖЕЛЕЗА (GL. THYMUS)

Зобная железа принадлежит к наиболее чувствительным к рентгеновским лучам органам. Уменьшение железы начинается уже через 3½ часа после облучения дозой в 0,5 HED (Рудбер), и в течение нескольких дней железа может уменьшиться до $^{1}/_{40}$ своего нормального веса. При этом количество гассалевых телец не уменьшается, а по некоторым авторам даже увеличивается. Одновременно зобная железа обладает в высокой степени способностью к регенерации. Последняя начинается через 14 дней после облучения и заканчивается приблизительно к 30-му дню облучения. Восстановленная железа, за исключением уменьшения объема и веса, никаких гистологических изменений не обнаруживает. Под влиянием интенсивного облучения может произойти полное сморщивание железы, после чего регенерация ее уже невозможна. В результате столь полного уничтожения зобной железы могут получиться тяжелые расстройства общего состояния.

---

[1] HED (Haut Einheits Dosis)—кожная доза—биологическая доза, применявшаяся до последних лет почти исключительно при проведении дозиметрии в рентгенотерапии. Под этой дозой понимают изменения на коже под влиянием рентгеновского облучения, заключающиеся в покраснении кожи через 1 неделю после облучения и дальнейшей пигментации ее через 3 недели. Дозы, применявшиеся при облучении, выражались в % HED.

В настоящее время чаще применяется дозировка в физических международных единицах—«r». I HED = приблизительно (при жестких лучах) 600 r.

Зобная железа подвергается рентгенотерапии, главным образом, при гиперплазии ее в детском возрасте. К 1917 г. Фридлендер насчитывает уже 100 случаев, леченных рентгеновскими лучами, причем не отмечено ни одного смертного случая, который бы можно было отнести за счет метода. С другой стороны, во всех до сих пор опубликованных случаях отмечается успешный результат лечения. Поэтому вполне понятно, что и хирурги (Клозе, Гольфельдер) решительно высказываются за рентгеновское лечение гиперплазии зобной железы, оставляя хирургическое вмешательство лишь для тех случаев, в которых вследствие угрожающих явлений удушья необходима немедленная помощь.

Эффект лечения проявляется чрезвычайно скоро, нередко уже в первые 24—48 часов. В части случаев припадки удушья исчезали навсегда после одного лишь облучения. Что касается техники облучения, то ввиду высокой чувствительности зобной железы к рентгеновским лучам достаточны небольшие дозы лучей средней жесткости: 20—30% HED под фильтром в 3 мм алюминия. Облучается область manubrii sterni полем 6×8 см. Лечение надо повторить через 3—4 недели, а в случае необходимости—еще раз через дальнейшие 4—5 недель.

Об облучении зобной железы при базедовой болезни было подробно сказано выше.

Достойно внимания предложение предварительного облучения зобной железы перед оперативным вмешательством во всех случаях, где имеется подозрение на status thymico-lymphaticus, который, как известно, нередко приводит к внезапной смерти во время наркоза.

Остается еще упомянуть о предложенном Броком методе лечения псориаза облучением зобной железы. Брок считает причиной конституционального предрасположения к псориазису гипоплазию этой железы. Облучением ее небольшими раздражающими дозами ему удалось в ряде случаев добиться излечения псориаза. Но проверка этого метода другими авторами в большинстве случаев наблюдений Брока не подтвердила.

ГИПОФИЗ

Главной областью применения рентгенотерапии при заболевании гипофиза являются опухоли этой железы. Что касается патологических расстройств в организме, которые ставят в связь с нарушением внутренней секреции этой железы без наличия опухоли, то здесь вопрос о рациональности применения рентгенотерапии является еще спорным. Причина этого заключается в неполноте наших сведений о физиологической роли гипофиза как эндокринной железы и его сложных отношений с другими железами внутренней секреции. По этой же причине в ряде случаев чрезвычайно трудно бывает установить, насколько можно те или иные болезненные симптомы отнести за счет расстройства внутрисекреторной функции именно этого органа. Вот это-то отсутствие прочной физиологической и патологической базы и мешает до сих пор развитию рентгенотерапии заболеваний, относимых к гипофизарным.

Как выяснилось из экспериментов над животными (Гелер, Подляшук), гипофиз в нормальном состоянии, вполне аналогично нормальной щитовидной железе, мало чувствителен к рентгеновским лучам: дозы в 25—45% HED патологических изменений не вызывают. Последние—дегенеративно-атрофические процессы—отмечаются лишь при дозах в 130% HED и выше. На нормальные терапевтические дозы гипофиз реагирует, насколько можно судить по имеющемуся до сих пор сравнительно скудному материалу, лишь в состоянии гиперфункции, аналогично щитовидной железе при базедовой болезни.

Как уже было указано, применение рентгенотерапии при заболеваниях гипофиза относится, главным образом, к опухолям этой железы. Первые сообщения об успешных результатах рентгенотерапии опухолей гипофиза сделали Граменья и Беклер в 1909 г. В последующие годы этот метод при опухолях гипофиза неоднократно применялся многочисленными авторами (советские авторы: Айзенштейн, Неменов, Гейнисман и Черни). В 1926 г. Кюпферле и Сцили насчитали в литературе 73 таких случая.

Клинические симптомы—общие нервные явления: головные боли, головокружения и сравнительно реже встречаемые при этом заболевании судороги—под влиянием рентгенотерапии как правило сравнительно быстро исчезают. Далее отмечается улучшение общего самочувствия, больные становятся работоспособными. Особенное значение и интерес представляют расстройства зрения (понижение остроты и сужение поля зрения), так что офталмоскопическое исследование дает нам в руки объективный критерий для суждения об успехе лечения. По мере лечения нарастает острота зрения (с $^{1}/_{10}$ до $^{1}/_{3}$, $^{5}/_{8}$, а иногда даже до нормы), расширяется поле зрения, нередко в чрезвычайно значительных размерах. Степень обратного развития глазных симптомов зависит от степени повреждения глазного нерва и длительности заболевания до начала лечения. Понятно, что при атрофии соска от лечения ничего уже ожидать не приходится. Одновременно исчезают симптомы, непосредственно связанные с расстройством внутренней секреции: гликозурия, достигавшая, например, в случае Штрауса 5%, аменорея; восстанавливается потенция. Успех в значительной степени зависит от характера опухоли, от ее чувствительности к рентгеновским лучам. В огромном большинстве случаев мы имеем дело с аденомами, которые чрезвычайно чувствительны к рентгеновским лучам, а потому представляют наиболее благоприятный объект для рентгенотерапии. При раках и саркомах прогноз значительно ухудшается. Влияние рентгеновских лучей на кисты, липомы, тератомы и цистицерки незначительно.

Успех от рентгенотерапии при опухолях гипофиза в подавляющем большинстве случаев довольно стоек. К таким же выводам приводят нас и собственные наблюдения. Что касается явлений акромегалии, которая в своей основе имеет как правило эозинофильную аденому гипофиза, то лишь в части случаев отмечается остановка или даже обратное развитие последних. Случаи dystrophiae adiposo-genitalis гипофизарного генеза вообще мало поддаются действию рентгеновских лучей.

Все эти данные с несомненностью указывают, что при опухолях гипофиза мы обладаем безопасным методом лечения в виде рентгенотерапии, дающим в большинстве случаев вполне удовлетворительные, а в ряде случаев даже блестящие результаты. Этого нельзя сказать о применявшемся до введения рентгенотерапии исключительно хирургическом лечении,—даже наилучшие хирурги (Гирш, Кэшинг) имели значительный процент смертности от операции. Поэтому и хирурги (например, клиника Пертеса) приходят к заключению, что при всяком случае опухоли гипофиза необходимо испробовать лечение рентгеном, прежде чем решиться на оперативное вмешательство.

Обычно облучаются 3 поля—2 височных и 1 лобное. На каждое поле дается приблизительно 1 HED. Повторение серии—через 6 недель. Дальнейшие серии с соответственным удлинением промежутков—в зависимости от объективных и субъективных клинических симптомов.

ЯИЧНИКИ

После того как Гальберштедтер в 1905 г. впервые указал на изменения в яичниках у кроликов после облучения рентгеновскими лучами, влияние рентгеновских лучей на яичники обстоятельно было изучено как со стороны анатомо-гистологической картины, так и со стороны разнообразных функциональных изменений, вызываемых такого рода облучением. Для характера этих изменений первостепенное значение имеет значительная разница, существующая между отдельными клеточными элементами яичника в отношении чувствительности к рентгеновским лучам. Наибольшей чувствительностью обладают граафовы фолликулы, меньшей—примордиальные, а еще меньшей—зародышевый эпителий. Различие проявляется в величине дозы, необходимой для разрушения этих элементов. Применяя различные дозы рентгеновских лучей, мы в состоянии в известных пределах видоизменять анатомический и связанный с ним функциональный эффект облучения.

По Винтцу мы можем различать три степени действия рентгеновских лучей на яичники. 1. При подведении дозы в 45% HED происходит гибель всех внутрисекреторных элементов яичника. Остается лишь рубцово измененная соединительнотканная основа яичника. Результат—полная кастрация, вполне аналогичная кастрации операционной. 2. Под влиянием дозы в 34% HED погибают все воспроизводительные элементы яичника. Остаются лишь внутрисекреторные элементы, исходящие от theca folliculi. Овуляция и образование желтого тела больше невозможны. Последствиями такого облучения являются длительная аменорея со сравнительно умеренными явлениями выпадения. 3. При подведении дозы в 28% HED мы получаем лишь временную аменорею (временная стерилизация), так как при этой дозе менее чувствительные к рентгеновским лучам примордиальные фолликулы не погибают. Поэтому, когда эти фолликулы созревают, снова начинается овуляция, появляется менструация—и тем дана полная возможность для беременности.

Из заболеваний, непосредственно связанных с расстройством функции яичников, наиболее благоприятным объектом для лечения рентгеновскими лучами являются менорагии, метрорагии и миомы. Как мы выше видели, облучение яичников дозой в 34% HED имеет своим последствием уничтожение фолликулярного аппарата, прекращение овариальной функции, результатом чего является прекращение менструаций вообще, а следовательно и патологических маточных кровотечений. Обычно вслед за облучением менструация наступает еще один или два, реже три раза, после чего прекращается навсегда. На том же принципе прекращения овуляции основана рентгенотерапия миом. Связь между развитием и ростом миом и процессами овуляции несомненна. С наступлением климактерия миоматозные опухоли обычно сморщиваются и исчезают. То же имеет место при применении рентгенотерапии. После рентгеновской кастрации миомы в течение недель или месяцев значительно уменьшаются в объеме. Следует отметить, что по некоторым авторам мы тут имеем дело также с непосредственным действием рентгеновских лучей на самую миоматозную опухоль.

Собственно говоря, термин «кастрация», употребляемый авторами по аналогии с оперативной кастрацией для эффекта рентгеновского облучения яичников, для этих случаев не совсем подходит. Как правильно указывает Фогт, несмотря на прекращение овуляции роль облученного яичника ни в морфологическом, ни во внутрисекреторном отношениях для организма еще не закончена. Это обстоятельство находит себе выражение в гораздо меньшей интенсивности, чем при оперативной кастрации, явлений выпадения, в отсутствии патологического повышения кровяного давления, а главным образом—в отсутствии тяжелых атрофических изменений в гениталиях. Ввиду этого весь процесс правильнее будет обозначать термином «рентгеновская стерилизация».

Статистики, охватывающие в настоящее время многие тысячи точно прослеженных случаев, доказали, что при этих заболеваниях успех рентгенотерапии получается в 100%. Опасности quo ad vitam не существует. Точно так же следует считать ничтожной опасность ожога кожи при проведении лечения lege artis. При современной рентгеновской технике все лечение сводится к одной серии, состоящей обыкновенно из 4 сеансов: 2 поля (6×8 или 9×12 см) спереди и 2 поля сзади на область яичников при фокусном расстоянии в 23 см, 180 kV напряжения и фильтре в 0,5 меди или цинка. На каждое поле дается около 80% HED, причем к яичнику подводится около 35% HED. Следует указать, что эта доза в 35% HED (кастрационная доза по Винтцу) является необходимой для наиболее резистентного яичника в молодом возрасте. По мере приближения к климактерию необходимая для получения эффекта доза падает до 20%.

Вышеописанный рентгеновский метод лечения миом и метропатий наталкивается у молодых женщин на нежелательность выключения функции яичников в молодом возрасте. Чтобы обойти это препятствие, предложен метод так называемой временной стерилизации: при помощи более низкой дозы стараются уничтожить лишь граафовы и наиболее зрелые примордиальные фолликулы, оставляя нетронутыми остальные специфические элементы яичника, которые по мере созревания возобновят овариальную функцию. Таким образом можно добиться временного (на 1—2 года) прекращения менструаций и связанных с миомами и метропатиями патологических кровотечений. Однако метод временной стерилизации на практике не утвердился, так как, с одной стороны, ввиду несомненно существующих индивидуальных различий в чувствительности яичников к рентгеновским лучам очень трудно с уверенностью установить дозу, которая дала бы лишь временное прекращение овариальной функции, а не полную кастрацию, а с другой стороны—при этом методе существует опасность появления потомства с дефектами развития и уродствами вследствие оплодотворения и развития яиц, частично поврежденных рентгеновскими лучами. Количество подобных случаев, опубликованных в литературе, незначительно, кроме того и в этих случаях связь уродства с предыдущим облучением стоит еще под вопросом,—но так как в экспериментах на животных подобные уродства после облучения несомненно получены, то вопрос о позволительности применения у человека временной стерилизации не может считаться разрешенным.

Как ясно из всего вышеописанного механизма воздействия рентгеновских лучей на яичник, между моментом облучения и появлением терапевтического эффекта должен пройти промежуток времени до 2—3 месяцев. Поэтому вышеописанный метод совершенно непригоден в случаях, где необходимо по возможности быстро остановить обильные, иногда даже непосредственно угрожающие жизни уже сильно обескровленных предыдущими хроническими кровопотерями больных,—маточные кровотечения. В этих случаях нередко с успехом применяется облучение селезенки небольшими дозами (5—10% HED). Этот метод основан на подтвержденных экспериментами наблюдениях Стефана, что облучение селезенки небольшими дозами рентгеновских лучей повышает свертываемость крови и таким образом содействует прекращению или уменьшению кровотечения. Несомненно, что в ряде случаев этим методом удается достигнуть удовлетворительных результатов.

Менее надежны результаты, получаемые при применении рентгенотерапии в случаях аменореи. Несомненно, что в целом ряде подобных случаев облучением яичников небольшими дозами удается восстановить менструальную функцию. Механизм влияния рентгеновских лучей при аменорее многие авторы объясняют «раздражающим» влиянием рентгеновских лучей на пониженную функцию яичников. Но так как вопрос о наличии стимулирующего действия рентгеновских лучей находится вообще под сомнением, то применение при аменорее рентгеновских лучей вряд ли целесообразно. Помимо этого генез аменореи нередко не удается вскрыть, несмотря на все применяемые методы исследования.

Чрезвычайно интересны наблюдения ряда авторов (Нюрнбергер, Шпифхоф и др.), что облучение селезенки или печени небольшими дозами вызывает в одних случаях появление аменореи, в других, наоборот, исчезновевение таковой, если она существовала до лечения. По мнению Борака мы тут имеем дело не со специфической терапией, а со своего рода протеинотерапией. Однако механизм действия этой протеинотерапии еще не ясен.

Ввиду несомненной связи между яичником и другими железами внутренней секреции в целом ряде случаев сделаны были попытки повлиять на болезненные явления, связанные с расстройством функции яичников, обходным путем при помощи воздействия рентгеновскими лучами на эти другие железы. Это относится, главным образом, к гипофизу, к щитовидной железе.

Исходя из наблюдений Ашнера и Гелера, которые при экстирпации при интенсивном облучении рентгеновскими лучами гипофиза у опытных животных отмечали атрофию половых желез, некоторые авторы (Гирш, Гофбауер) пробовали лечить миомы и маточные кровотечения облучением гипофиза, ожидая получить при этом, как и при непосредственном облучении яичников, уничтожение фолликулярного аппарата (метод гипофизарной кастрации). Полученные результаты были неудовлетворительны. Борак объясняет неудачу в этих случаях тем, что клетки нормально функционирующего гипофиза мало чувствительны к рентгеновским лучам, а потому на терапевтические дозы не реагируют.

Чрезвычайно интересен эффект, достигаемый облучением, главным образом, гипофиза, отчасти и щитовидной железы, в случаях тяжелых явлений выпадения в климактерическом периоде. В громадном большинстве случаев, одним или двумя облучениями этих желез небольшими дозами ($^1/_4$ HED) удается быстро достигнуть устранения всех столь мучительных болезненных явлений.

В заключение остается еще указать на применение рентгенотерапии при остеомаляции. Рентгенотерапия при этом заболевании базируется на гипотезе о связи остеомаляции с расстройством функции яичников и на наблюдениях об излечении этого заболевания при экстирпации яичников. Рентгенотерапия при остеомаляции сводится к рентгеновской стерилизации. В целом ряде случаев (Аскарели, Ветерер и др.) этим методом удалось получить или полное излечение или, по крайней мере, значительное улучшение. Техника такова же, как и при рентгеновской стерилизации по поводу миом и метропатий.

ЯИЧКИ

Мужские половые железы были первым органом, на котором Альберс-Шенберг в 1903 г. впервые доказал возможность повлиять при помощи рентгеновских лучей на глубоколежащие в теле органы. Под действием рентгеновских лучей наступают значительные дегенеративные изменения в элементах семенных канальцев: наиболее значительные изменения обнаруживают сперматогонии, менее значительные—сперматоиды, еще менее интенсивные—сперматоциты. Результатом этого воздействия являются азооспермии. Никаких изменений не обнаруживают уже вполне развитые сперматозоиды. Что касается лейдиговых и сертолиевых клеток, то по некоторым авторам количество их даже увеличивается. Если дело ограничивается одной азооспермией (приблизительно при 30% HED), то через некоторое время наступает регенерация. При 60% HED наступает длительная азооспермия, а при 100% HED наступает дегенерация всех клеточных элементов с последующим рубцовым перерождением.

Объектом рентгенотерапии testes пытались сделать в случаях гипертрофии предстательной железы (Вильмс, Ветерер и др.). Результаты получились сомнительные, и рентгенотерапия гипертрофии предстательной железы облучением testes распространения поэтому не получила.

Так же мало успешны оказались попытки омоложения при помощи облучения testes рентгеновскими лучами (Штейнах). При этом исходили из вышеуказанных наблюдений об увеличении при наступлении азооспермии лейдиговских, а по некоторым авторам и сертолиевых клеток, которым приписывается внутрисекреторная функция яичка. Впрочем, новейшие исследования Шинца и Златопольского, произведенные на животных методом рентгеновского облучения, поставили под сомнение наличие гипертрофии этих элементов при рентгеновской кастрации.

НАДПОЧЕЧНИКИ

Экспериментальные исследования Гольфельдера и Пейпера с несомненностью установили, что надпочечники в значительной степени чувствительны к рентгеновским лучам. Поводом к постановке этими авторами своих исследований явились наблюдения над двумя больными, у которых вскоре после интенсивного облучения верхней части живота по поводу злокачественного новообразования появилась наряду со значительными явлениями адинамии пигментация всего тела, которая держалась месяцами и лишь медленно, постепенно исчезала. Эти явления заставили предположить повреждение надпочечников под влиянием рентгеновских лучей. Вполне типичная картина аддисоновой болезни в аналогичном случае описана в последнее время также Шмитисом. Гольфельдер и Пейпер в опытах на морских свинках получили значительные дегенеративные изменения в корковом слое. Они приходят к заключению, что уже доза в 60% HED может у человека оказать вредное влияние на надпочечники.

Было много попыток повлиять при помощи облучения надпочечников на заболевания, развитие которых ставят в связь с расстройством функции этих желез. Из литературы известны единичные попытки облучения надпочечников при аддисоновой болезни (Виснер, Голубинин), как будто с успешным результатом. Цимон и Готен сообщают об успешном лечении таким путем гипертонии, но наблюдения Стефана и Гределя этих результатов не подтвердили. Пробовали облучать надпочечники при базедовой болезни, исходя из воззрений о гипоплазии при этом заболевании. Теоретические предпосылки этих попыток крайне шатки, а потому облучение надпочечников для терапевтических целей практического значения не получило.

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Сказанное о надпочечниках относится в одинаковой степени и к поджелудочной железе. Зальцман и Стефан сообщают об успешном облучении поджелудочной железы «раздражающими дозами» при диабете. Но их сообщения пока остаются в литературе единичными.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Проф. Б. Н. Могильницкий (Москва)

I. ОБЩАЯ ЧАСТЬ

ЗОБНАЯ ЖЕЛЕЗА

Физиологически зобная железа атрофируется и замещается жировой клетчаткой, начиная с 10-летнего возраста.

Патологическая атрофия часто наблюдается у детей при кахектических состояниях, вызываемых острыми токсическими инфекционными болезнями, голоданием, наследственным сифилисом. При этом процессе, обозначаемом одними авторами как «акцедентальная» или «патологическая» инволюция и другими как «склеротическая атрофия», происходит постепенное уменьшение количества и величины железистых клеток (в особенности коркового слоя) с последующим разрастанием межуточной петлистой соединительной ткани. Аплазия наблюдается очень редко. Гиперплазия встречается как у детей, так и у взрослых. У детей этот процесс протекает за счет увеличения клеточных элементов жирового вещества, причем железа сильно увеличивается.

Ряд ученых связывает с гиперпластическими явлениями случаи так называемой mors thymicum как результат сдавления увеличенным органом трахеи a. anonyma и n. reccurens. Сохранение железы (без атрофии) у взрослых необходимо отнести за счет гиперпластических процессов. Большое значение последнее имеет при так называемом status thymico-lymphaticus.

Сильное увеличение зобной железы нередко наблюдается при лейкемии (чаще при острой лимфатической лейкемии). На разрезе железа обычно имеет гомогенный вид, напоминающий лейкемическую лимфатическую железу, причем пролиферация простирается за пределы органа в окружающую ткань. Значительная гиперплазия зобной железы отмечается при базедовой болезни. Кровоизлияния констатированы при асфиксиях, инфекциях, геморрагическом диатезе, а также конгенитальном сифилисе. Последний сопровождается также образованием так называемых абсцессов Дюбуа, характеризующихся присутствием в зобной железе полостей, содержащих значительное количество полинуклеаров и лимфоцитов. Гистогенез этих образований связывается с некротической секвестрацией и разжижением гассалевских телец (сифилитический паренхиматозный некроз). Симмондс обнаружил в содержимом кист бледную спирохету. Кроме того, при врожденном сифилисе некоторые констатировали лимфоцитарную инфильтрацию гассалевских телец.

Туберкулезный процесс носит вторичный характер и встречается в форме солитарных казеозных фокусов или милиарных узелков.

Опухоли редки. Они происходят из эпителиальных элементов мозгового вещества и гассалевских телец, из мелких клеток коры и многие—из интерстициальной соединительной ткани. Из первых образуются раки, ко вторым относятся так называемые тимомы. Это название предложено ввиду неясности, относятся ли входящие в их состав клетки к эпителию или к лимфоцитам; некоторые считают эти опухоли раками, другие—круглоклеточными саркомами или лимфосаркомами. Из межуточной соединительной ткани происходят веретенообразные саркомы.

Встречаемые нередко в детском возрасте в зобной железе лейкемические и алейкемические инфильтраты, а также лимфосаркомы, прорастающие из лимфатических желез, бронхиогенные раки, лимфогрануломатоз, липогенные саркомы, диффузные лимфангиомы (Schmincke) могут симулировать первичные ее опухоли.

Из доброкачественных новообразований редко встречаются липомы. Редки также выстланные мерцательным эпителием кисты. Они происходят из дыхательной трубки, остатков энтодермы, дивертикулов трахеи. Кроме того, описаны дермоидные кисты, кистозные и солидные тератомы.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Недоразвитие или отсутствие органа встречается редко. Это явление наблюдается или в одной половине или захватывает всю железу. Чаще можно констатировать дольчатость последней, причем отдельные островки соединяются мостиками или же образуют добавочные дольки. Иногда их обнаруживают в языке или же в трахее. Район их распространения ограничивается сонными артериями.

Расстройство кровообращения встречается в форме артериальной гиперемии при базедовой болезни, менструации, беременности, а также застойной венозной гиперемии при сердечной декомпенсации и сдавлении шейных вен патологическими процессами. Жировая эмболия описана при переломах трубчатых костей. Кровоизлияния наблюдаются при асфиксиях, скорбуте, геморрагическом диатезе, сепсисе, инфекциях, сопровождаемых желтухой, при сыпном тифе и в зобах.

Воспалительные процессы (тиреоидиты) возникают на почве бактериальных эмболий или же перехода с соседних тканей в форме серозных thyreoiditis simplex и пролиферативных процессов (при различных инфекциях), сопровождаемых мелкоклеточной инфильтрацией и отеком, иногда с мелкими кровоизлияниями, а также в форме гнойных флегмонозных тиреоидитов или абсцесов. Изредка в сосудах железы встречаются характерные для сыпного тифа муфты или же тромбоваскулиты. Хронические инфекционные гранулемы наблюдаются довольно редко при сифилисе в форме гумм или в форме межуточной гуммозной инфильтрации при наследственном сифилисе, заканчивающейся обильным развитием фиброзно-межуточной ткани с атрофией железистых элементов, а при туберкулезе—в виде милиарных узелков или, реже, в виде солитарных туберкулов.

Гиперплазия

Чрезвычайно характерным гиперпластическим процессом является в щитовидной железе так называемый зоб. Чаще всего последний встречается в виде эндемической болезни, распространенной в некоторых местностях (горных долинах, предгорьях, горах).

Эндемический зоб. До сих пор среди ученых, изучающих это заболевание, существуют разногласия в том, что нужно понимать под термином зоб. Иоселен де Кани предлагает считать зобом постоянное увеличение щитовидной железы, не связанное с венозным застоем, кровотечением, или же развитием опухоли; Ашоф, Вегелин, Кулеша и многие другие считают, что зобом, или струмой, называется увеличение щитовидной железы вследствие гиперплазии или развития в ней опухоли, причем так называемый узловатый зоб всегда представляет собой кистозные бластоматозные новообразования. Во всем мире в горных местностях, в ущельях, горных долинах и равнинах, расположенных высоко над уровнем моря, зобатость очень развита (эндемический зоб). По Левиту зоб необходимо принимать за локальный симптом заболевания всего организма. В дальнейшем щитовидная железа увеличивается за счет своих тканевых элементов и, в свою очередь, оказывает действие на весь организм. Характерно для этого заболевания прогрессивное увеличение щитовидной железы в целом и появление в ней отдельных узлов.

Величина струм, их форма чрезвычайно разнообразны. По указаниям Ашофа и его школы, при анализе гиперпластических состояний gl. thyreoideae необходимо принимать во внимание следующие возрастные изменения: 1) набухание железы у новорожденных, 2) обратное развитие этого набухания в раннем детстве, 3) набухание в препубертатном возрасте, 4) обратное развитие в постпубертатном возрасте, 5) нормальную щитовидную железу взрослых в восходящем периоде жизни, 6) старческую атрофию в нисходящем периоде жизни. По микроскопической и макроскопической картинам их разделяют на две большие формы: 1) диффузную и 2) узловатую.

Что касается подразделения этих групп, то предложено несколько классификаций. Приводим две из них—Мак Кариссона и Вегелина. Первый выделяет три типа: а) паренхиматозный, или хронический гипертрофический зоб, б) диффузный коллоидный зоб, в) лимфаденоидный зоб. Первая форма встречается в гористых местностях (Альпы, Гималаи) и у животных, находящихся в неволе в загрязненных условиях (у крыс—в грязно содержимых клетках, у рыб, разводимых в загрязненных прудах, и т. д.). Патоморфологически в железе констатируется: гипертрофия с повышением секреторной деятельности, с резко выраженной гиперплазией и образованием большого количества железистых пузырьков. В ранних формах развития (у детей) зоб является паренхиматозным и в более поздних стадиях, у взрослых—аденопаренхиматозным. Вторая форма, встречаемая как в остром, так и в хроническом виде (в низких местностях и у морских берегов), микроскопически дает картину большого разнообразия величины и формы железистых узелков, деформированных и растянутых коллоидом. Наконец, лимфаденоидная форма является гипертрофической реакцией на недостаточность органа, вследствие чего возникает разрастание межуточной соединительной ткани с появлением в ней лимфатических клеток вместе со своеобразной атрофией паренхимы.

Вегелин придерживается следующей классификации эндемических зобов:

I. Диффузная струма

1. Струма врожденная диффузная:
    - а) струма врожденная паренхиматозная,
    - б) струма врожденная паренхиматозная сосудистая,
    - в) струма врожденная коллоидная.

2. Струма диффузная детского возраста и взрослых:
    - а) струма диффузная паренхиматозная (макрофолликулярная),
    - б) струма диффузная коллоидная (макрофолликулярная).

II. Струмы нодозные — опухоли щитовидной железы

1. Доброкачественные эпителиальные опухоли щитовидной железы — аденомы.

А. Паренхиматозные аденомы:
   - а) трабекулярная аденома,
   - б) тубулярная аденома,
   - в) микрофолликулярная аденома,

Б. Коллоидные аденомы:
   - а) коллоидная микрофолликулярная аденома,
   - б) коллоидная макрофолликулярная и папилярная аденомы.

2. Злокачественные эпителиальные опухоли:
   - а) метастазирующие аденомы,
   - б) растущие струмы Лангауса,
   - в) папиломы,
   - г) карциномы,
   - д) злокачественная параструма.

3. Опухоли из соединительной ткани и сосудистого эндотелия:

А. Доброкачественные:
   - а) фибромы.

Б. Злокачественные:
   - а) различные виды саркомы,
   - б) гемоангиоэндотелиомы,
   - в) лимфангиоэндотелиомы.

4. Саркокарциномы.

При диффузном зобе характерна однородность архитектоники железы, напоминающая строение нормального органа. Он имеет две формы: паренхиматозную и коллоидную. Паренхиматозная железа представляется мясистой, плотноватой, мясокрасного цвета, равномерно мелкозернистой. В свою очередь, паренхиматозный зоб встречается в виде: а) врожденной струмы (struma congenita) и б) струмы детского возраста и взрослых. Встречаясь в эндемических местностях очень часто (83,4—90%, вес 3—102 г), первый из них гистологически представляет расположенные в межуточной соединительной ткани солидные группы эпителиальных клеток без образования в них железистых просветов. Изредка, впрочем, эти клетки принимают кубическую форму; из них образуются рудиментарные мешочки и трубочки, содержащие немного плохо окрашенного и жидкого зернистого коллоида. У новорожденных зоб достигает значительной величины, и, повидимому, пролиферативные процессы в нем начинаются в ранний период эмбриогенеза. Некоторые считают это явление компенсаторной гиперплазией, связанной с недостаточной функцией gl. thyreoidea матери. Эгенбергер наблюдал исчезновение врожденных зобов у новорожденных, матери которых употребляли полноценную соль. Вторая форма чаще встречается у юношей, чем у взрослых (особенно после полового созревания). Гистологически она повторяет структуру конгенитального зоба.

Второй вид диффузной струмы—диффузный коллоидный зоб, встречается чаще у взрослых, чем у детей. Гистологически он напоминает строение нормальной железы, отличаясь от последней величиной своих фолликулов (по Кулеша 100—1 000 мм в диаметре), выстланных кубическим, низким, сильно уплощенным эпителием. Большое количество коллоида с незначительным количеством синусов сильно растягивает железистые пузырьки, вызывая истончение межуточной соединительной ткани и сближение отдельных фолликулов. Иногда это растяжение ведет к разрыву стенки и слиянию последних в один конгломерат. Часто в них можно наблюдать утолщение стенок с выпячиванием в железистые просветы.

Эти образования, покрытые комплексом высокого цилиндрического эпителия, считаются центрами роста паренхимы и называются сандерсеновскими подушечками. Из последних, путем пролиферации с последующей диференцировкой и раздвиганием межуточной соединительной ткани образуются новые элементы растущей железы. Сначала возникают компактные клеточные группы, в дальнейшем диференцирующиеся в железистые пузырьки, постепенно заполняющиеся коллоидом. После половой зрелости оба диффузных вида встречаются редко, особенно в среднем и старческом возрасте, и постепенно замещаются нодозным зобом.

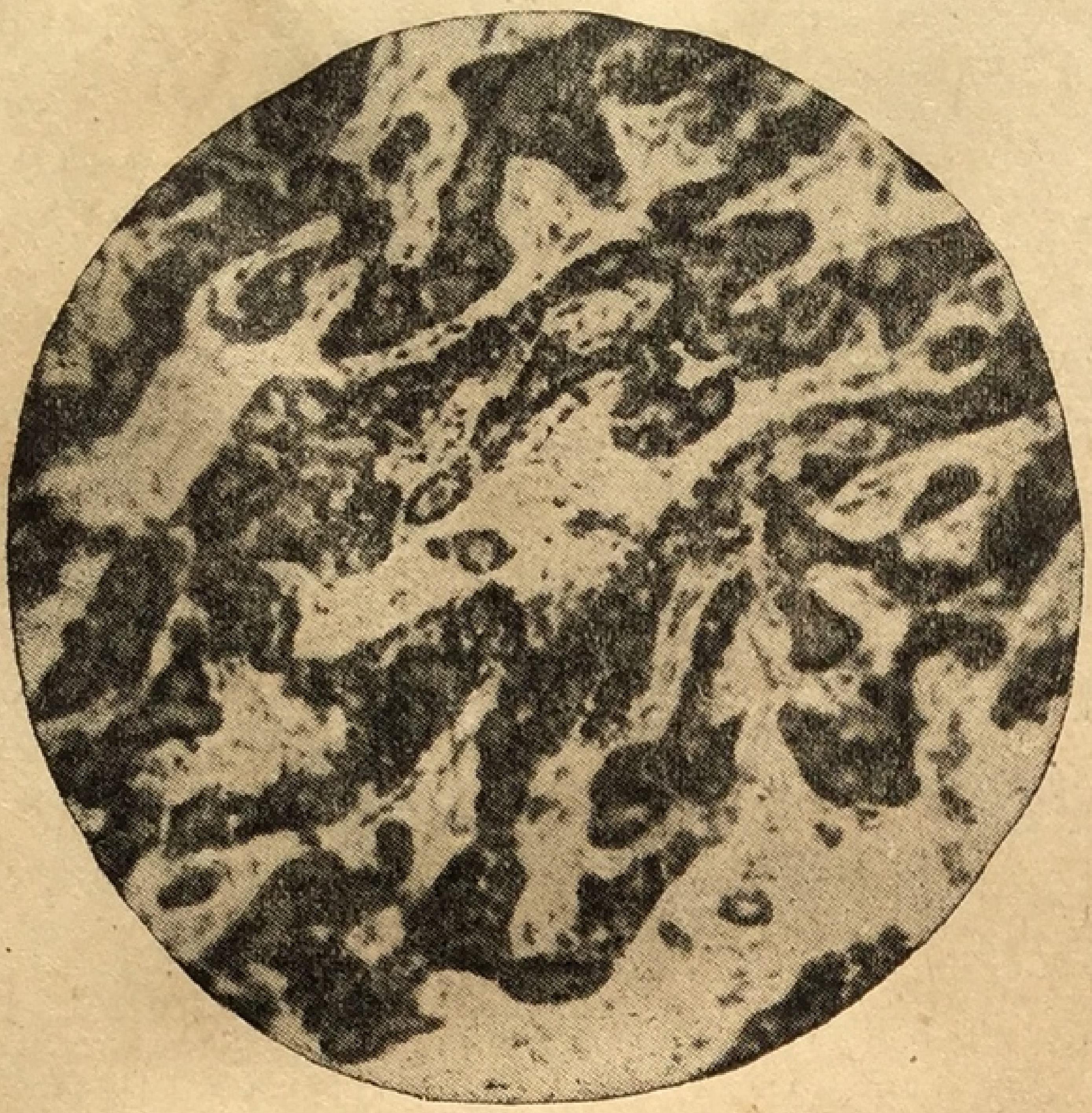


Рис. 261. Узловой паренхиматозный зоб с трабекулярным строением.

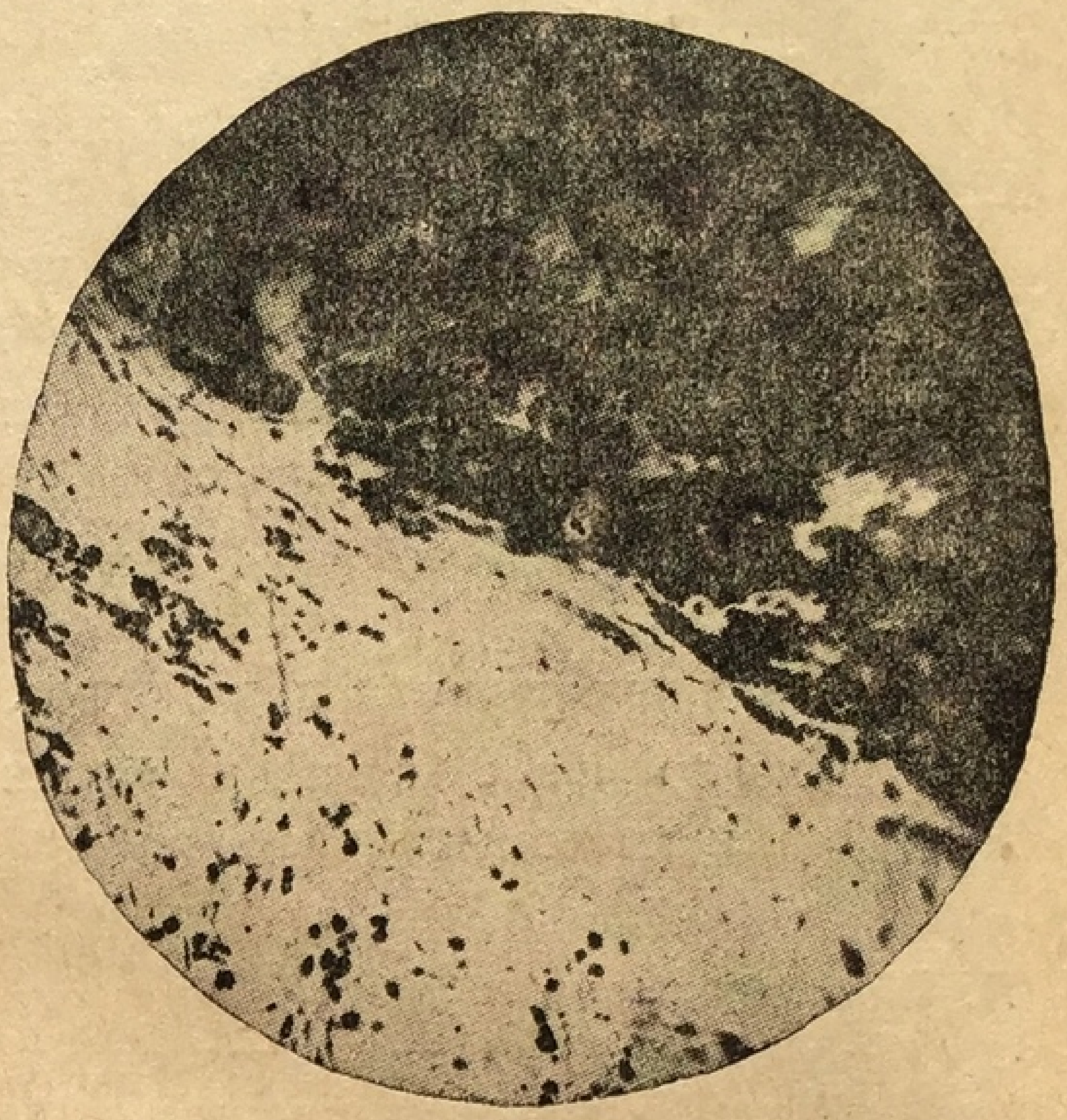


Рис. 262. Узловой паренхиматозный зоб с трабекулярным строением (соединительнотканные разрастания).

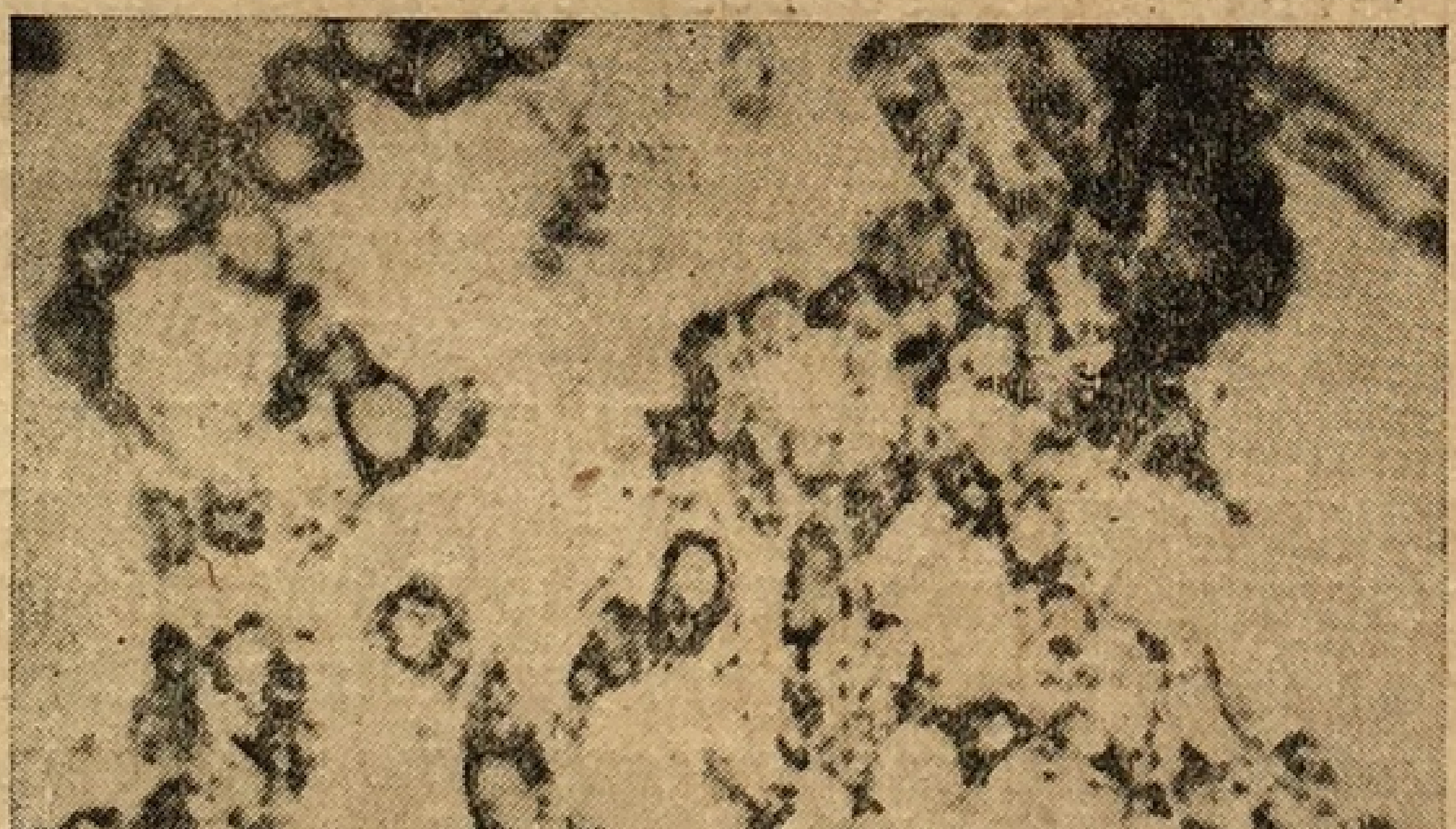


Рис. 263. Узловой трабекулярно-тубулярный коллоидный зоб с пропитыванием интерстициальной с. ткани коллоидом.

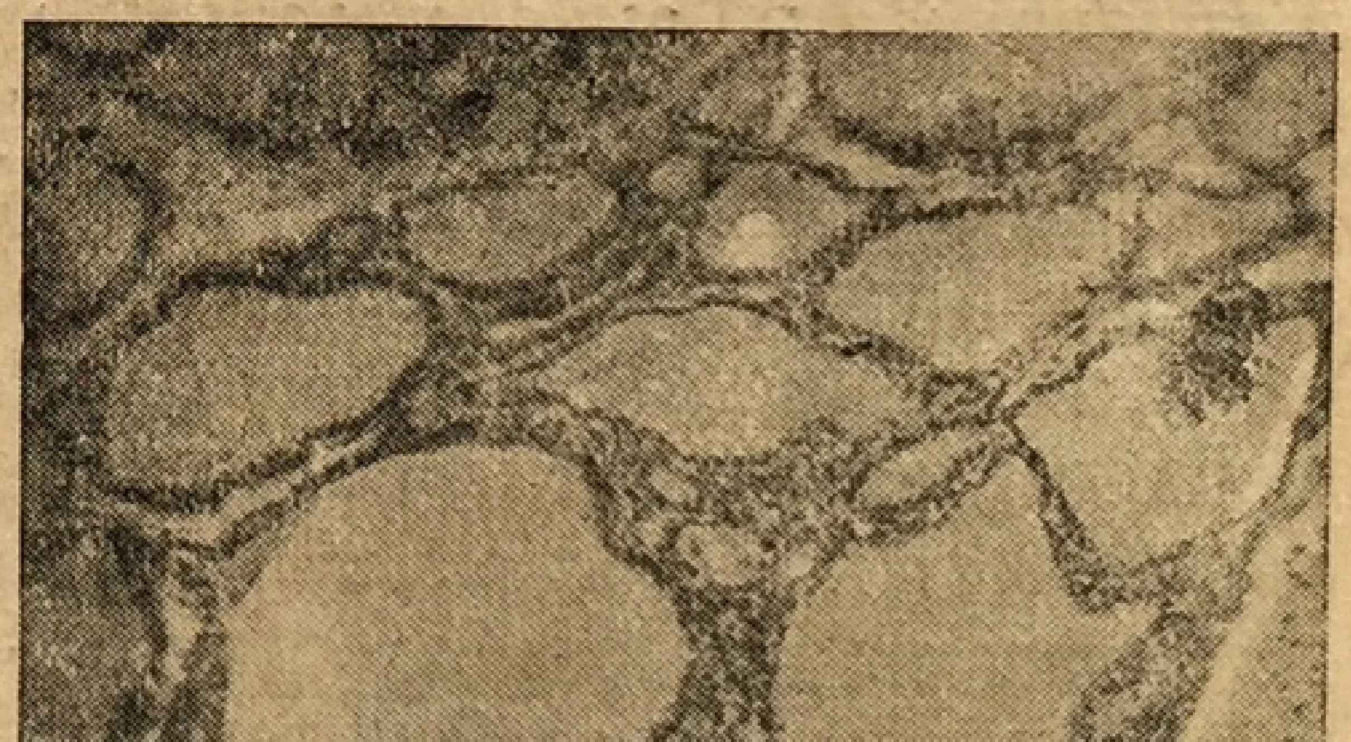


Рис. 264. Макрофолликулярный коллоидный зоб с пенистыми клетками.

Нодозный зоб. В литературе нет единодушного мнения относительно природы узловатого зоба, и если такие авторитетные патологоанатомы, как Ашоф, Вегелин и другие, настаивают на истинном бластоматозном характере этих образований, то Руси выдвигает теорию появления в щитовидной железе особого процесса, являющегося промежуточным состоянием между воспалительной гиперплазией и истинными опухолями, так называемой узловатой гиперплазии. Последняя наблюдается, как известно, в печени и гипофизе. Щитовидная железа при нодозной струме представляется бугристой, содержащей большое количество различной величины узлов круглой или овальной формы. На разрезе обнаруживаются отчетливо очерченные части, не выбухающие над поверхностью дольки, окрашенные в серовато-желтый и коричневато-красный цвет; они мяси-

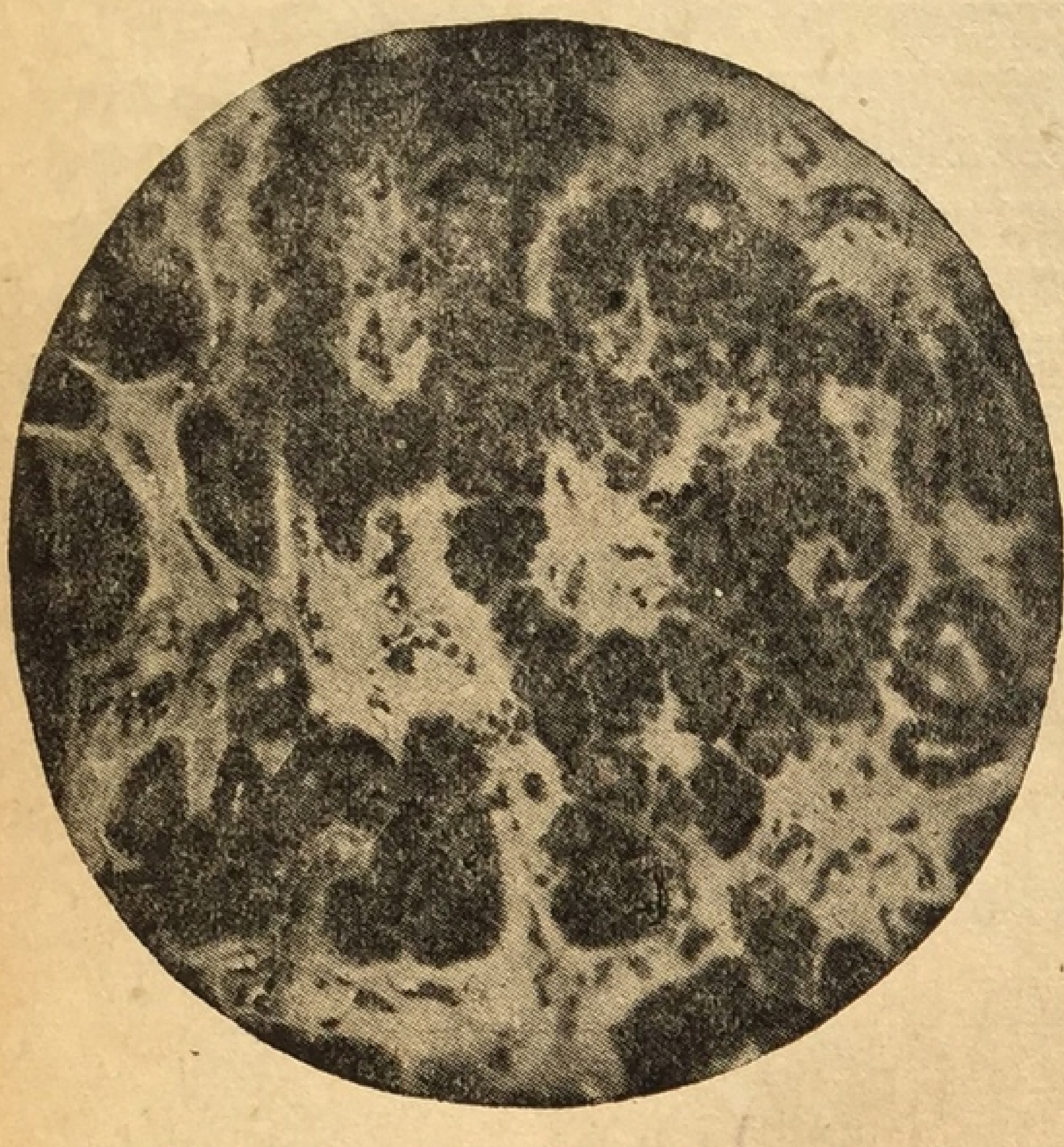


Рис. 265. Узловой микрофолликулярный коллоидно-паренхиматозный зоб.

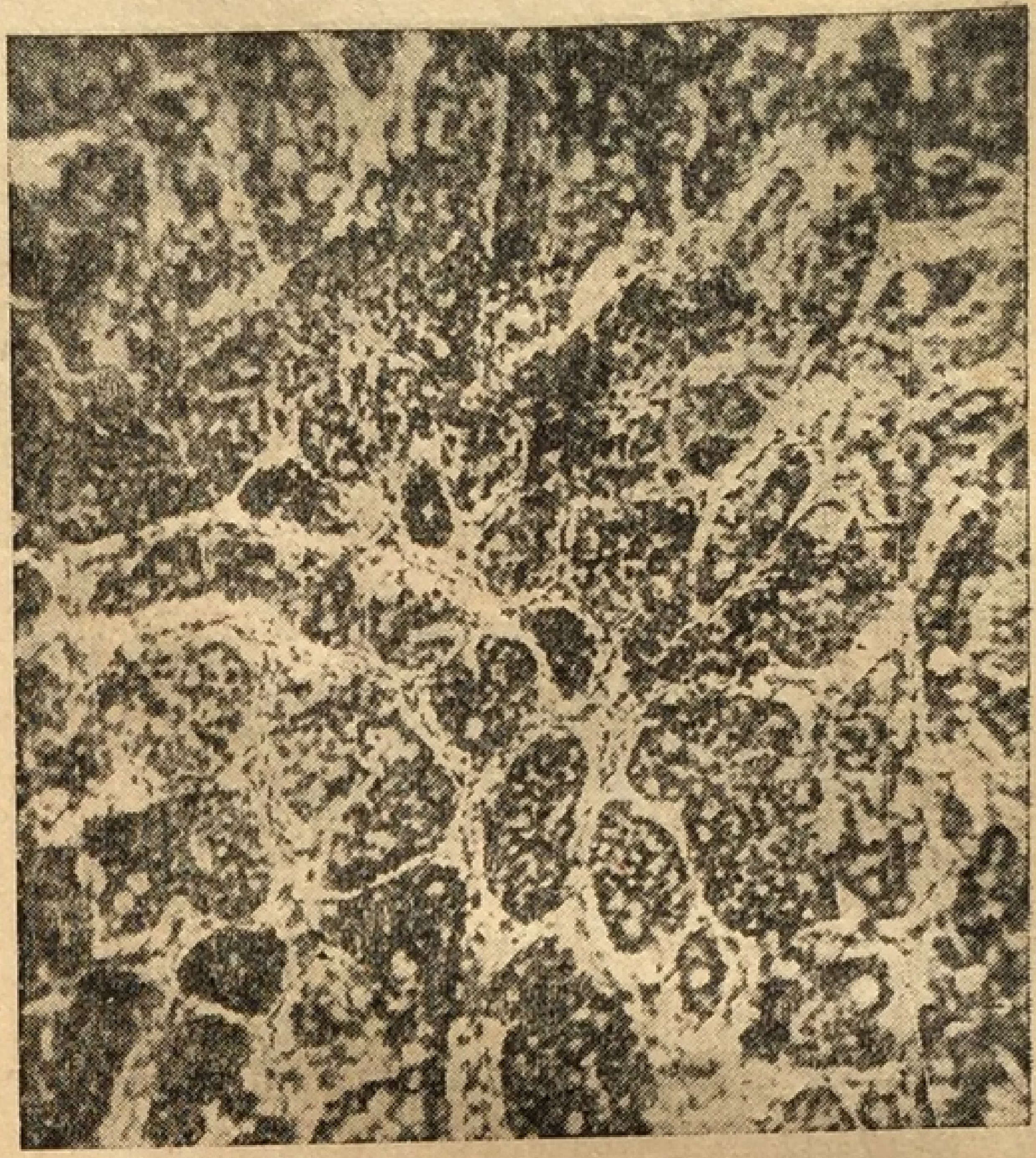


Рис. 266. Смешанная узловая струма. Среди паренхиматозных участков единичные микрофолликулярно-коллоидные островки.

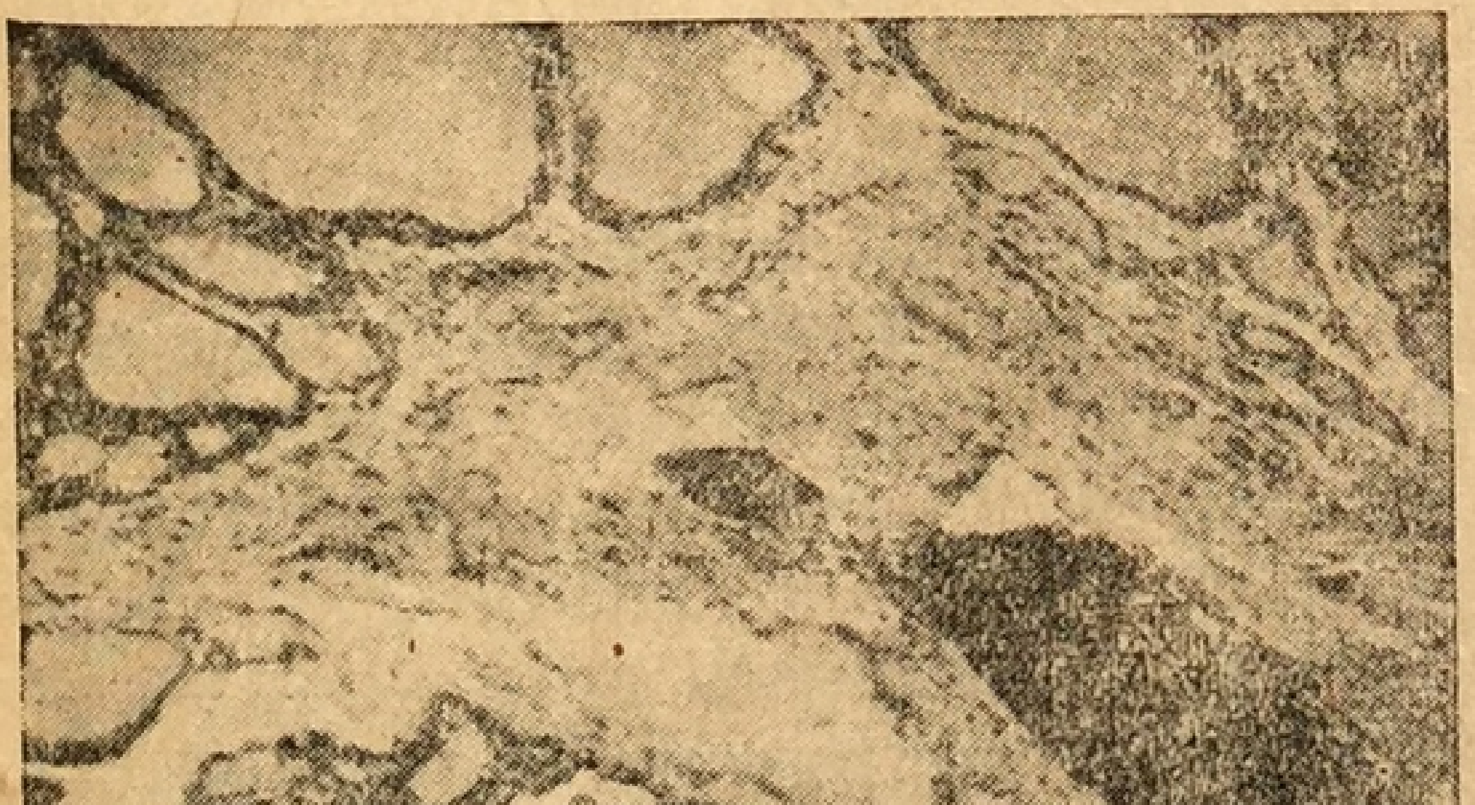


Рис. 267. Макрофолликулярный коллоидный зоб с метахромазией коллоида, кровоизлияниями и гиалинозом стромы.

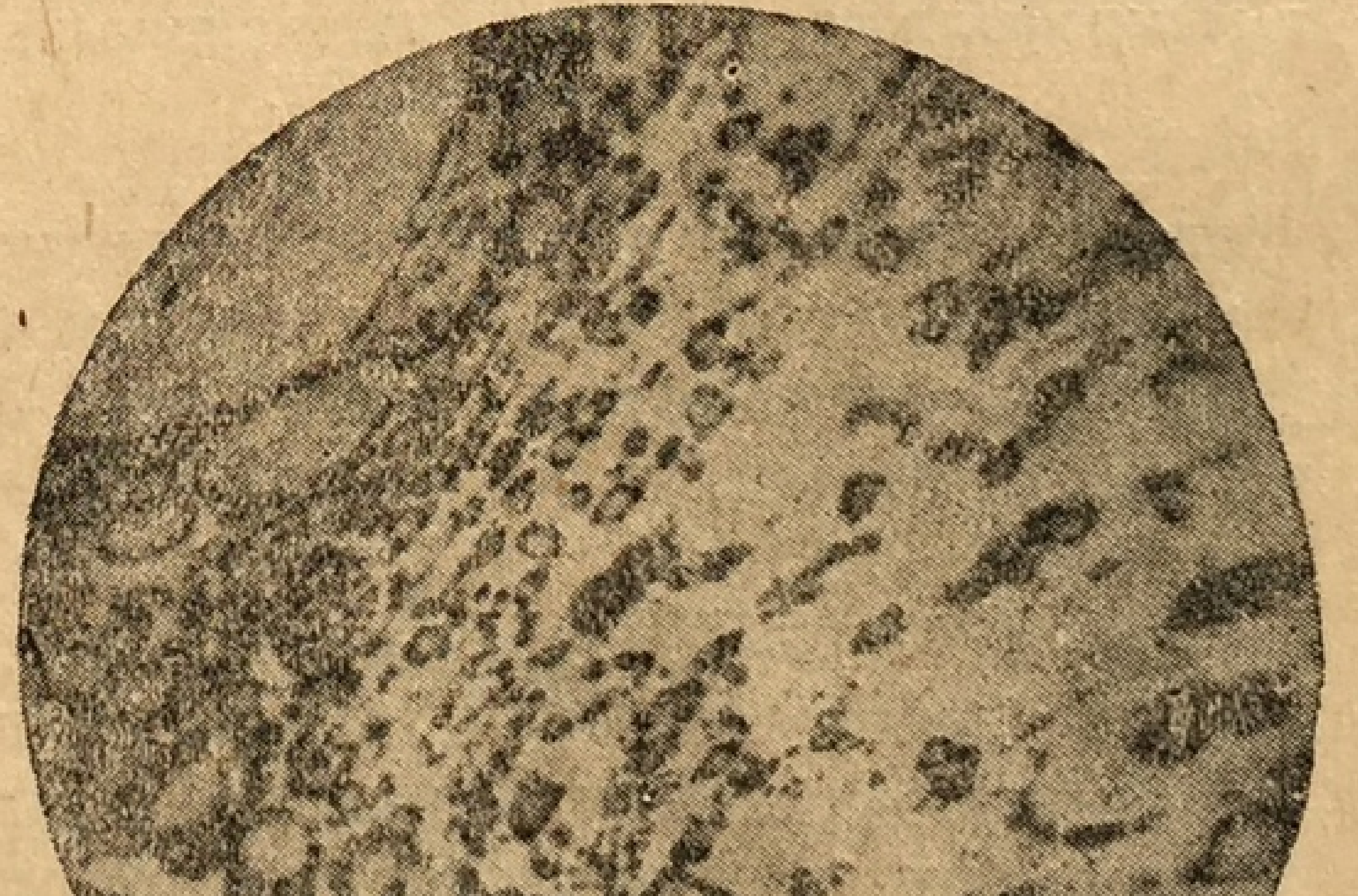


Рис. 268. Микрофолликулярный коллоидно-паренхиматозный зоб с значительным разрастанием межуточной соединительной ткани.

сты и отделены друг от друга тонкими соединительнотканными прослойками. Слабо бугристая поверхность разреза распространяется на всю поверхность органа, за исключением некоторых случаев, когда часть железы остается неизмененной. Струмы такого рода, рассматриваемые как первоначальные стадии развития узловатого зоба, в большинстве случаев микроскопически являются паренхиматозными формами, построенными из солидных эпителиальных тяжей (трабекулярные типы), трубок (тубулярные) и узелков, не содержащих коллоида (рис. 261, 262, 263). В других случаях узлы различной величины имеют мелко- или крупноячеистую структуру и заполнены жидким студневидным или стекловидным содержимым, прозрачным, иногда разноцветным, выбухающим над поверхностью разреза коллоидом. Каждый из таких узлов похож по своему

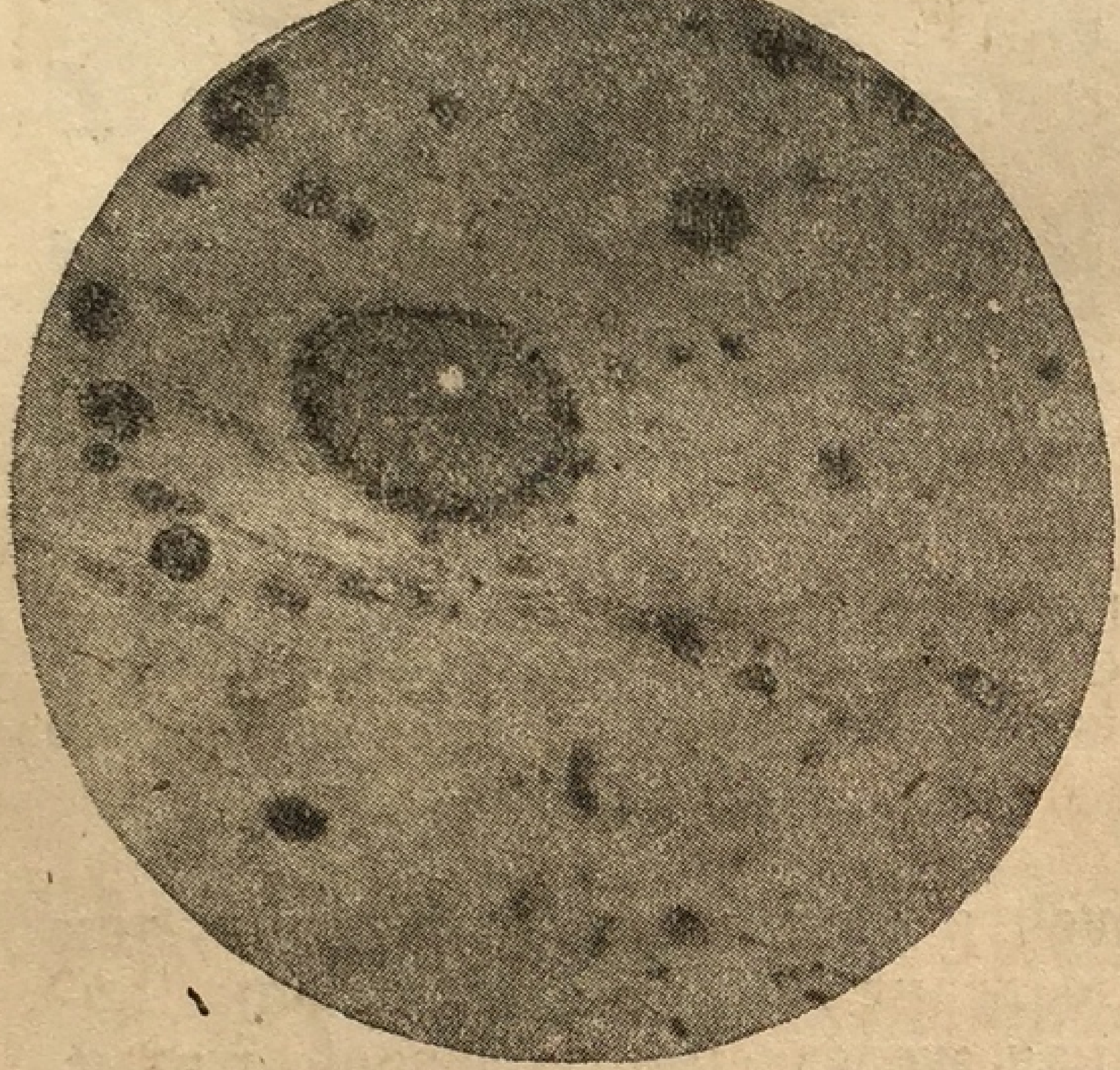


Рис. 269. Резкая атрофия с развитием соединительной ткани и ее гиалинозом микрофолликулярного коллоидно-паренхиматозного зоба.

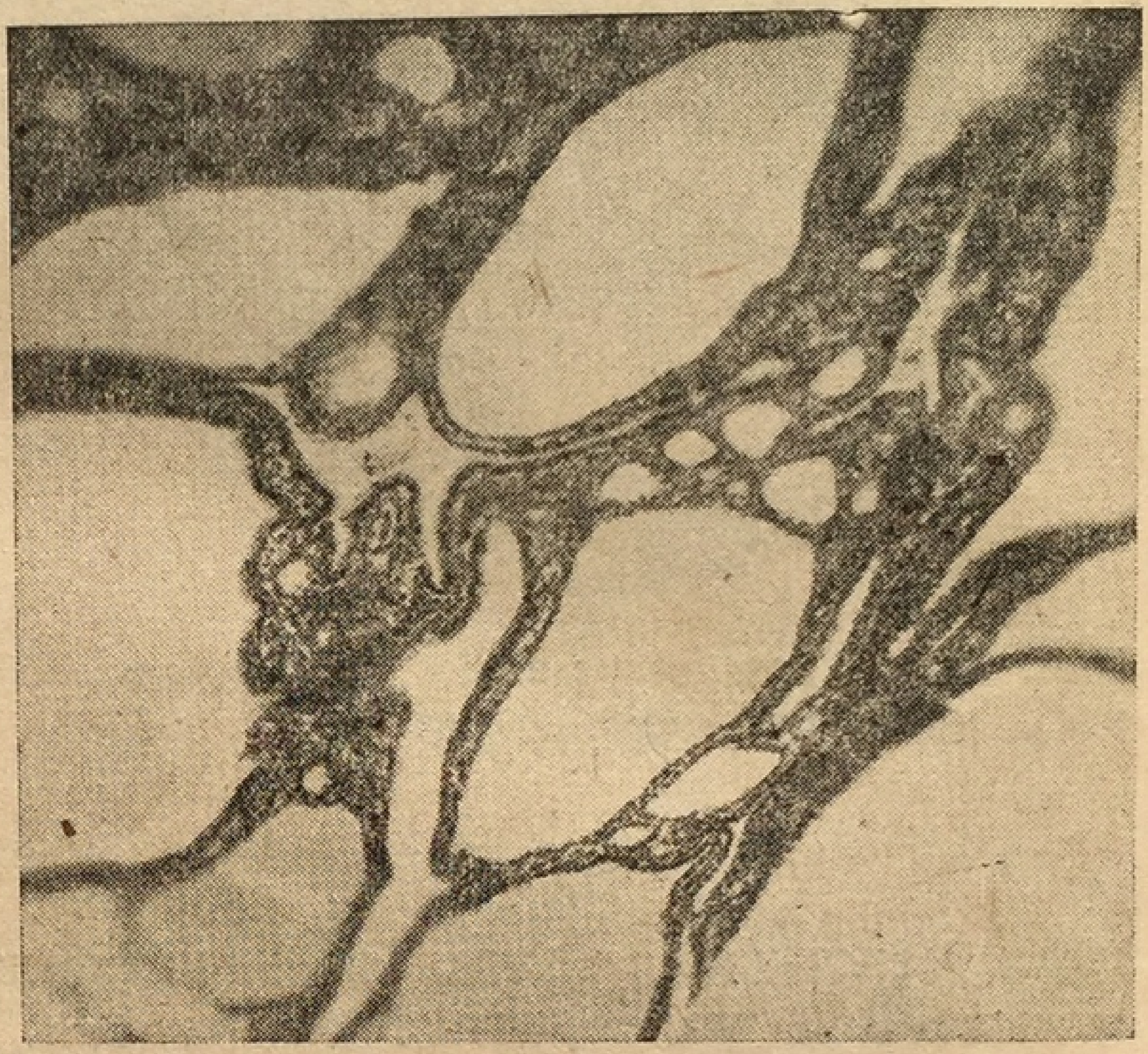


Рис. 270. Узловой макрофолликулярный зоб с «сандерсеновскими подушечками».

строению на нормальную щитовидную железу. Эта форма носит название узловатой коллоидной струмы (рис. 264). Кроме того часто встречаются и смешанные формы, состоящие как из паренхиматозных участков, так и коллоидных узлов. Обыкновенно они состоят из узлов и узелков в различных стадиях развития (рис. 265 и 266). Характерной чертой нодозной струмы является наклонность ее к кровоизлияниям, деструктивным процессам в форме обызвествления некрозов, образованиям кист и пр. (рис. 267). Эти процессы в конце концов дают очень разнообразную и пеструю картину. По мнению Ашофа и Вегелина развитие эндемического зоба происходит следующим образом. В щитовидной железе всегда имеются участки аденом, развивающихся из эпителия центральных канальцев отдельных долек, являющихся рудиментарными выводными протоками последних. В обычных условиях из этих узелков редко развиваются настоящие аденомы. Они растут очень медленно и не оказывают никакого влияния на организм в дальнейшей жизни. В местностях с эндемическим зобом одновременно с пролиферативными процессами во всей железе увеличиваются участки аденом, причем особенной интенсивности рост этих новообразований и формирование узлов наблюдаются после наступления половой зрелости. Импульсом для развития этих опухолей является интенсивная функция щитовидной железы в местах эндемического зоба, особо повышающаяся в период полового созревания. Диференциальным гистологическим признаком аденом щитовидной железы, отличающим их от простых гиперплазий, служат отсутствие свойственной нормальной железе правильной дольчатости и наличие в таких узлах паренхиматозного строения, особая ангиоархитектоника (сосуды, проникая в капсулу аденомы в немногих местах, располагаются атипически по сравнению с нормальной щитовидной железой) и, наконец, наклонность аденомы к дегенерации и атрофии (рис. 268 и 269). По Алякрицкому многоузловатый коллоидный зоб развивается из диффузной коллоидной струмы. Образование узловатости начинается накоплением и ретенцией коллоидных фолликулов с последующей атрофией ткани железы. К этому процессу присоединяется внутрифолликулярная пролиферация эпителия в форме усиленного роста так называемых «сандерсеновских подушечек» с дальнейшим накоплением коллоида (рис. 270). Гиперпластический рост последних может переходить в бластоматозный с образованием коллоидных аденом и переходных состояний. Все эти формы могут существовать одновременно в одном зобе. Таким образом диффузная коллоидная струма, гиперпластическая и аденоматозная формы множественного коллоидного зоба представляют единый процесс в различных стадиях его развития.

Опухоли

К доброкачественным опухолям относятся аденомы (узловатые формы зоба), к злокачественным—первичные происходящие из эпителия и соединительной ткани железы раки и саркомы. Различают узловатые и диффузные раки, медулярные, очень редко скиррозные. Они иногда достигают величины головы младенца. На разрезе они имеют серо-красный или коричневато-красный цвет благодаря некрозам и кровоизлияниям. Часть раков имеет строение аденокарцином, состоящих из цилиндрических, или кубических клеток, и может продуцировать коллоид. Довольно редко встречаются папиллярные аденокарциномы. Своеобразную форму представляет метастазирующая коллоидная опухоль, гистологически напоминающая картину доброкачественного зоба с аналогичным строением метастазов. Кроме этих форм встречаются еще плоскоклеточные раки.

Саркомы наблюдаются в виде узловатых, или диффузных форм. Гистологически различают круглоклеточные, веретенообразноклеточные, полиморфноклеточные, фибро-, хондро-, остеоид- и остеохондросаркомы, различные гемангиосаркомы, пери- и гемангиоэндотелиомы, а также карциносаркомы—раки с саркоматозным разрастанием межуточной соединительной ткани.

Раки щитовидной железы метастазируют в легкие, грудные железы, простату, кости и пр.

ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Травматические (во время родов) кровоизлияния в паращитовидные железы являются причиной острой тетании. Гипертрофические процессы в настоящее время тесно связывают с расстройством известкового обмена (см. «Костные эндокринопатии»). Опухоли встречаются в форме содержащих гликоген параструм (аденом), построенных из главных клеток железы (parastruma carcinomatosa), или паратиреоидных раков.

ГИПОФИЗ

Из пороков развития в гипофизе наблюдаются: недоразвитие передней доли, а также добавочные железистые островки в слизистой задней стенке глотки и изредка в теле основной кости, образующиеся из остатков эпителиального тяжа в эмбриологическом периоде, связывающего дно ротовой щели с передней долей гипофиза. Встречаемая в старости атрофия с последующим разрастанием соединительной ткани констатирована при артериосклерозе, а также при базедовой болезни и микседеме.

Из расстройств кровообращения необходимо отметить эмболии с анемическими инфарктами, изредка тромбоваскулиты (при сыпном тифе).

При артериосклерозе и сифилисе сосудов, сопровождающихся их сужением, а также при дифтерии, беременности, уремии наблюдаются некрозы с исходом в фиброзную организацию. При беременности, кастрации, атрофии, гипоплазии, а также после оперативного удаления щитовидной железы происходит гипертрофия передней доли гипофиза с диффузной гипертрофией паренхиматозных элементов (преимущественно главных клеток). В средней доле образуются кисты, содержащие коллоид и достигающие иногда значительной величины, сдавливающие остальные доли, инфудибулярный ход и базальную часть межуточного мозга.

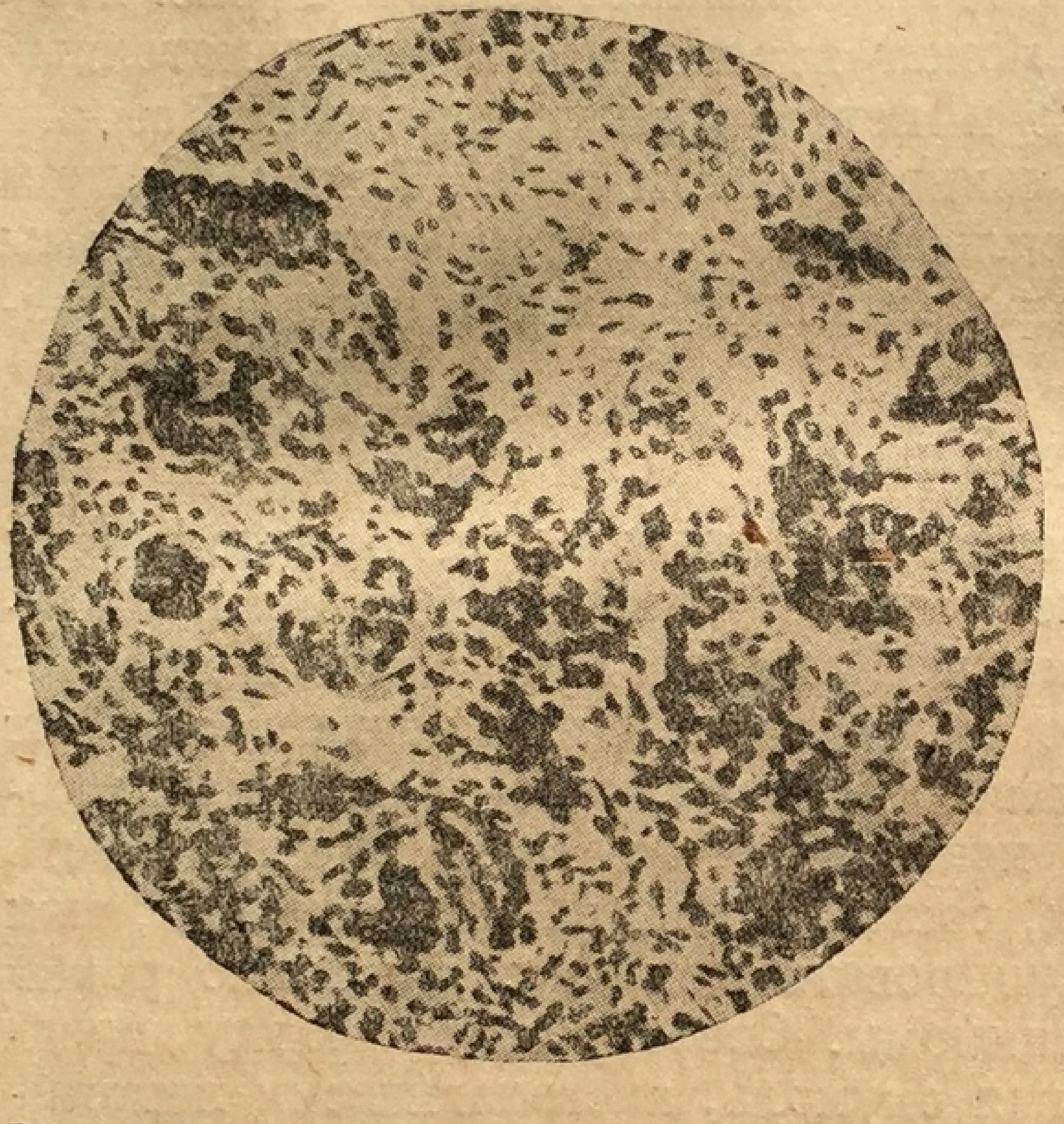


Рис. 271. Интерстициальный пролиферативный гипофизит при lues congenita в передней доле придатка мозга.

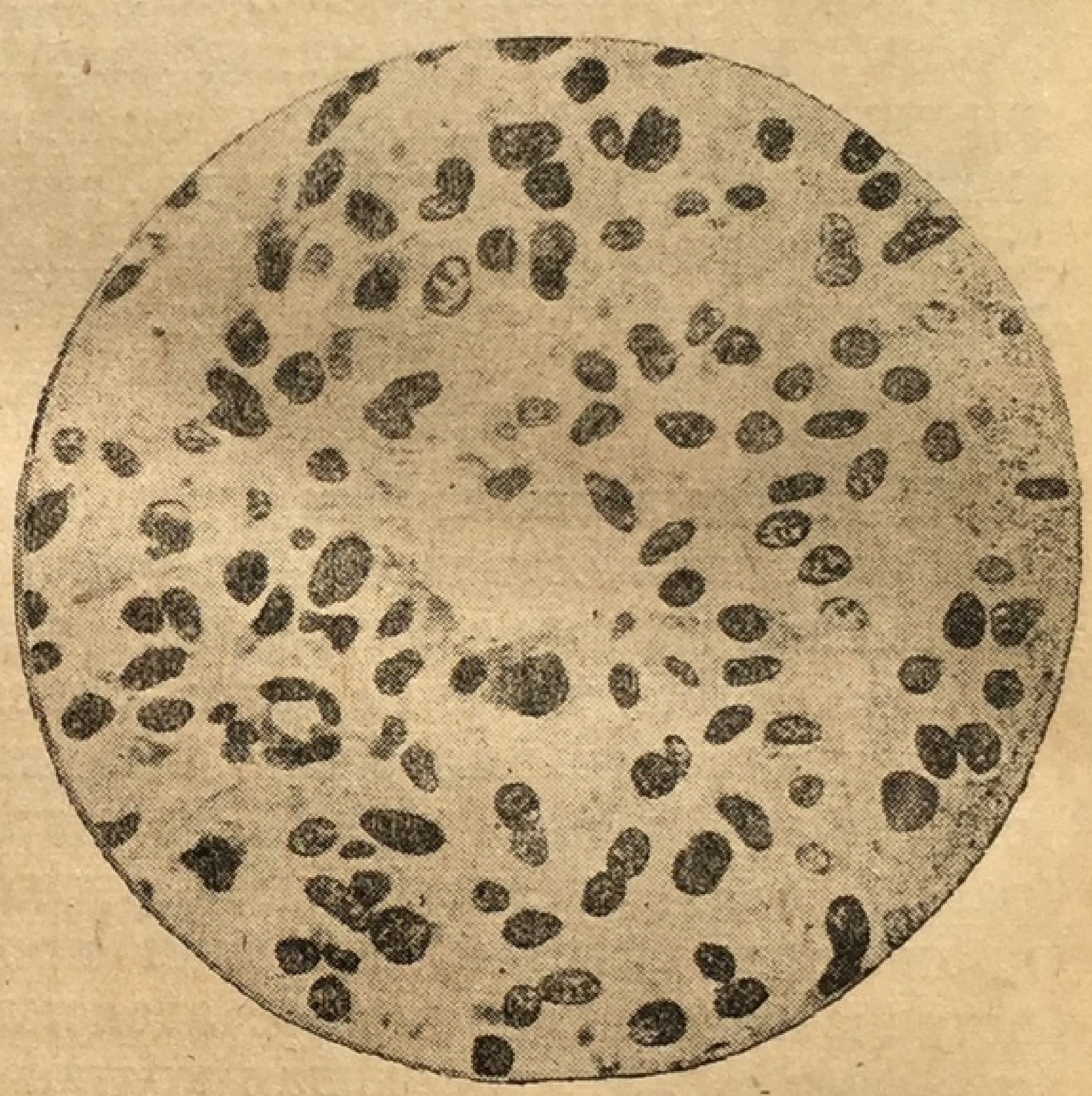


Рис. 272. Эозинофильная аденома гипофиза

Деструктивными процессами в клетках железы сопровождаются различные инфекции.

При метастатических переносах (септикопиемия), а также при переходе на гипофиз воспалительных процессов с костей и оболочек мозга может быть констатирована воспалительная, серозная, или гнойная (диффузная или очаговая) реакция, сопровождающаяся отеком и инфильтрацией гипофиза. При туберкулезе обнаружены как солитарные, творожистые туберкулы, уничтожающие иногда всю железу, так и милиарные узелки. Сифилис встречается чаще в виде гередитарной гуммозной диффузной реакции (рис. 271), реже в форме солитарных гумм (при приобретенной инфекции). Из передней доли происходят доброкачественные опухоли—аденомы, достигающие иногда размеров куриного яйца. Они состоят из эозинофильных (рис. 272), или базофильных элементов, реже из главных клеток, и констатируются в виде мелких узелков, или же более круглых узлов, узурирующих кость и сдавливающих остальные части железы и межуточный мозг. Описываются также плоскоэпителиальные опухоли, происходящие из гипофизарного хода. Все эти новообразования иногда дают инфильтрирующий рост и принимают характер рака; нарушая функцию гипофиза, они имеют большое значение в происхождении гипофизарно-субталамических синдромов (синдрома Фрелиха, гипофизарной кахексии, акромегалии и т. д.).

Описаны также опухоли из добавочных долей гипофиза в глотке и основной кости, а также тератомы, состоящие из различных тканей.

ШИШКОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Расстройства кровообращения отмечаются в форме гиперемии, кровоизлияния и тромбоза сосудов при инфекциях и асфиксии.

Мюллер описал случай агенезии шишковидной железы. Инволюционный процесс в последней начинается очень рано.

У маленьких детей соединительная ткань этого органа исключительно нежна и богата сосудами. С возрастом она разрастается и грубеет. В возрасте 2—3 лет глия эпифиза начинает разрастаться, главным образом, в центре органа. Здесь образуются глиозные пластинки, от которых волокна разрастаются лучами во все стороны.

У взрослых в ткани эпифиза встречаются почти постоянно кисты (обычно в возрасте 7 лет и даже ранее), чаще всего в глиозных размягчающихся бляшках. Условия, вызывающие разрастание глии, могут способствовать образованию кист.

Обызвествление встречается часто в старости, а также как исход деструктивных изменений. Во многих случаях оно начинается уже с семилетнего возраста. Обычно обызвествление резче всего бывает выражено в центре железы в том месте, где находятся глиозные пласты, и в верхней стенке recessus pinealis—там, где начинается habenula. Иногда различные дегенерирующиеся ткани образуют ядро, которое инкрустируется солями углекислой и фосфорнокислой извести, а также магнезии.

Несмотря на инволюционные процессы, начинающиеся в эпифизе еще с детства, его специфическая паренхима, способная, повидимому, к функции, сохраняется в норме в бо́льшей или меньшей степени до конца жизни. В старости атрофические процессы в эпифизе выражены очень ярко: разрастается соединительная, часто гиалинизирующаяся ткань и волокнистая глия; образуются глиозные бляшки, кисты и известковые сростки. Чаще появляется значительное количество тучных клеток, расположенных кучками или в одиночку, главным образом вблизи сосудов.

Верхушка железы иногда крепко срастается с tela chorioidea. Кисты особенно часто помещаются у основания пластинки, образующей нижнюю стенку recessus pinealis.

Степень инволюционных процессов разнообразна в разных случаях. Вредно действующие факторы могут вызвать старческие изменения эпифиза и в молодом возрасте.

Инволюцию эпифиза могут вызвать различные вредные воздействия, например, сотрясение мозга; известны случаи и врожденной его атрофии. По Леньель-Лавастину состоянию пониженной деятельности эпифиза соответствует следующая морфологическая картина: уменьшение количества пинеальных клеток, обеднение их протоплазмой, вакуолизация и плохая окрашиваемость последней, уменьшение количества ядерных включений.

Причиной увеличения объема эпифиза могут быть или такие патологические процессы, как скопление известковых сростков, образование крупных кист, пропитывание его ткани кровью при кровоизлиянии, или гиперплазия паренхимы. Морфологическим признаком повышения деятельности эпифиза является по Берблингеру, Фолькману и др. увеличение количества ядерных включений, по Вальтеру—разрастание краевых сплетений, а по Леньель-Лавастину—увеличение количества пинеальных клеток, богатых хромофильной зернистой протоплазмой без вакуолей, с большим количеством ядерных шаров.

Возможно, что в течение жизни происходит регенерация пинеальных клеток. Быть может, это и есть причина сохранения значительного количества пинеальной паренхимы несмотря на различные инволюционные процессы. Во всяком случае этот вопрос окончательно не разрешен.

В случае острого воспаления эпифиза наблюдаются гиперемия и инфильтрация тканей полинуклеарами с возможностью в дальнейшем образования абсцесса.

Железа может быть вовлечена в процесс вторично при различных заболеваниях мозга и его оболочек. В затяжных случаях находят обычную картину хронического воспаления с конечным образованием плотной соединительной ткани. Часто капсула железы срастается с tela chorioidea.

Несравненно чаще интерстициального воспаления наблюдается склероз эпифиза, обычно смешанный, глиозно-мезенхимальный, в некоторых случаях главным образом глиозный. У основания нижней пластинки чаще происходит дезинтеграция глии и образование кист. Жозефи и Берблингер наблюдали у детей, погибших от туберкулезного менингита, милиарный туберкулез эпифиза. Ксантохромия эпифиза описана Пенде, сифилис его—Лордом (гумма эпифиза в случае множественной гуммы мозга).

Новообразования эпифиза встречаются не часто, у мужчин несравненно чаще, чем у женщин; наблюдаются, главным образом, в первые три десятилетия жизни (Сезари). Описаны случаи новообразования эпифиза в глубокой старости—у старика 79 лет—и у грудных детей—конгенитальная кистома у ребенка 6 дней.

Размеры новообразования эпифиза варииругот от очень небольших до весьма крупных. Турнер описал саркому эпифиза величиной с почку. Известны как доброкачественные, так и злокачественные опухоли эпифиза. Особенно часто встречаются тератомы и тератоидные опухоли. Описаны также фибромы, липомы, глиомы, саркомы, ангиосаркомы, глиосаркомы, меланомы, первичная меланосаркома эпифиза и метастаз в эпифиз злокачественной меланомы кожи и хорионэпителиомы. Опухоли эпифиза часто бывают кистозными, нередко содержат известь, почему многие авторы причисляют их к псамоммам.

Отдельного описания требуют так называемые пинеаломы (эпифизиомы)—опухоли, построенные по типу нормальной паренхимы эпифиза, но ткань которых в большинстве случаев имеет не вполне зрелый вид. Фемура причисляет их к аденомам. Пинеаломы часто состоят из трех слоев: 1) наружного, клетки которого весьма напоминают пинеальные; 2) среднего—из эпендимальных клеток; 3) внутреннего глиозного слоя. Близко к этому роду опухолей подходит описанная Роршахом gliosarcoma gangliocellulare у мужчины 27 лет. По Берблингеру клетки опухоли только в том случае можно производить от пинеальных, если ядра их содержат характерные ядерные шары. Во многих случаях пинеаломы прорастают окружающие ткани и имеют свойства злокачественности. Опухоли менее зрелые, с деструктивным ростом, имеют характер карцином. По Кучеренко метастазы первичных опухолей эпифиза редко наблюдаются. Обычно констатируется местная диссеминация, как у глиом.

Иногда метастазируют в эпифиз опухоли из других частей организма. Папенгеймер и Кучеренко нашли в ткани описанных ими опухолей значительное количество гликогена.

Леньель-Лавастин в эпифизах детей, погибших от инфекций, нашел увеличение количества ядерных шаров.

Хронические инфекции, как туберкулез, сифилис, особенно связанные с расстройством кровообращения, вызывают в эпифизе разрастание соединительной ткани.

По Вальтеру нарушение циркуляции мозга и другие патологические процессы, связанные с повышением мозгового давления (опухоли мозга), вызывают гипертрофию пинеальной паренхимы и, главным образом, краевых сплетений. В некоторых случаях мозговых опухолей обнаружены (Леньель-Лавастин) аннулярный склероз и большое количество известковых конкрементов; многие пинеальные клетки имели два ядра.

При прогрессивном параличе в эпифизе были найдены следующие изменения:

1) кровоизлияние в его ткань,
2) глиозносоединительный склероз и
3) скопления большого количества известковых конкрементов.

Леньель-Лавастин исследовал эпифизы двух табетичек и обнаружил заметный склероз с преобладанием соединительной ткани.

В случаях уремии Леньель-Лавастин наблюдал в эпифизе образование крупных и многочисленных ядерных включений, а также инфильтрацию его ткани лейкоцитами и тучными клетками с мобилизацией оседлых клеток периваскулярных пространств.

Хронический алкоголизм вызывает склероз с преобладанием разрастания глии, особенно в виде центральных глиозных пластов.

При dementia praecox и маниакально-депрессивном психозе описан склероз эпифиза.

По исследованиям Штефко голодание вызывает резко выраженные атрофические изменения эпифиза у мальчиков 12—13 лет, а также у мужчин в возрасте полового созревания. У юношей и у лиц зрелых голодание не оказывает заметного воздействия. У голодавших женщин наиболее резкие атрофические изменения эпифиза наблюдались в возрасте половой зрелости.

НАДПОЧЕЧНИКИ

Гипоплазия одного или двух надпочечников наблюдается при анэнцефалии и других уродствах больших полушарий, микроцефалии, гемицефалии и др., а также при status thymico-lymphaticus. Нередко можно констатировать неправильность формы, присутствие добавочных островков, состоящих из клеток коркового вещества, расположенных в окружности надпочечников, солнечного сплетения, в почках, печени, в области яичников и широких маточных связок. Расстройства кровообращения встречаются в форме как застойной гиперемии, так и активной гиперемии и кровоизлияний в корковом веществе или на границе с медулярным, разрушая ткани надпочечника. Такого рода кровоизлияния часто наблюдают при асфиксии новорожденных, тромбозе вен, геморрагическом диатезе и различных инфекциях (дифтерии, возвратном тифе и др.) и нередко служат причиной смерти. При эмболии и тромбозе надпочечниковых артерий происходят инфаркты. Атрофия преимущественно коркового вещества наблюдается в старости после различных патологических процессов и при status thymico-lymphaticus. Деструктивные изменения в ядрах и протоплазме клеток коры и медулярного вещества, а также очаговые некрозы встречаются при различных инфекциях (дифтерии, сепсисе, осложненных форм возвратного тифа и т. д.). В корковым веществе нередко отлагается амилоид при хронических воспалительных процессах (туберкулез, сифилис). Липоиды, являющиеся нормальным составом элементов коры надпочечника, подвергаются значительным изменениям, вплоть до полного уничтожения (делипоидизация) при различных интоксикациях и инфекциях (сепсис, пневмонии, паратиф, брюшной тиф, холера, распадающиеся раки, язвенный туберкулез). Увеличение холестериновых эстеров констатировано при склерозе почек, общем артериосклерозе, при подострых инфекциях (Вельман). В клетках коры встречается так называемое вакуольное перерождение при хроническом септическом маразме (Дитрих), кахексии Симмондса (Могильницкий) и при дифтерии (Трошин).

Вышеописанные изменения при различных инфекциях имеют некоторые особенности для каждой из них. Сравнительно незначительные изменения констатированы при сыпном и брюшном тифах и пневмониях, сильнее выраженные—при септических формах грипп (Френкель). Особенное место занимают изменения в надпочечниках при скарлатине и дифтерии в форме воспалительного отека, очаговой инфильтрации из круглых плазматических клеток, и нейтрофилов, увеличенной зернистости круглых клеток коры, очаговых дегенераций и некрозов, уменьшения хромофильной зернистости в клетках мозгового слоя (дифтерия) и дистрофических изменений в них, присутствия телец Негри при бешенстве (да Коста).

Значительное уменьшение липоидов, отек наблюдались при болезни Вейля и дизентерии. Фурно описал тяжелые, протекающие как аддисоновский симптомокомплекс деструктивные клеточные изменения при острой малярии, Свабуши—дегенерацию клеток коры при скорбуте и sepsis lenta.

Туберкулез встречается в надпочечниках в форме милиарных и субмилиарных узелков, а также солитарных туберкулов. Просовидные туберкулы располагаются как в коре, так и в медулярном веществе. Солитарный казеозный туберкулез, поражающий обычно оба надпочечника и уничтожающий всю железу, является одной из самых частых причин аддисоновой болезни.

Перифокальная воспалительная реакция в окружности пораженных желез, часто переходя на соседние симпатические узлы и солнечное сплетение, производит значительные деструктивные изменения ганглиозных клеток и волокон последних. В некоторых случаях в туберкулезных фокусах разрастается соединительная ткань и откладывается известь.

Сифилис встречается как в наследственной, так и в приобретенной формах. При первой в железе развиваются напоминающие милиарные туберкулы коагуляционные некрозы и диффузная инфильтрация с последующим разрастанием соединительной ткани. Обыкновенно этот процесс начинается с капсулы (утолщающейся и склерозирующейся впоследствии) и переходит на кору. У новорожденных гередитарных сифилитиков в железе много спирохет. Приобретенный сифилис сопровождается интерстициальной гуммозной инфильтрацией. Этот продуктивный процесс заканчивается диффузным склерозом. Изолированные гуммы встречаются редко. Из доброкачественных опухолей в коре надпочечников отмечаются аденомы.

Построенные из элементов, идентичных клеткам коры и содержащих значительное количество липоидов, эти опухоли выделяются то в форме единичных больших образований, то в виде множественных мелких узелков. К доброкачественным новообразованиям условно можно причислить часть гипернефром, хотя они не дают метастазов, но, достигая громадных размеров, уничтожая надпочечники и солнечное сплетение, они вызывают тяжелые расстройства. Другой вид гипернефром относится к типу описанных Гравитцем первичных надпочечных раков, вполне аналогичных ракам других органов.

II. ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

БАЗЕДОВА БОЛЕЗНЬ

Наиболее характерные изменения при базедовой болезни представляет щитовидная железа. Она равномерно, реже узловато, увеличена, плотноватой консистенции; на разрезе—розовато-серого цвета, мясиста, с поверхности соскабливается порядочное количество жидкости. В 75% она представляет особую патологическую картину (Кохер) так называемого базедова зоба. Микроскопически прежде всего можно констатировать значительное количество сосудов. В железистом строении струмы преобладает то паренхиматозный, то коллоидный тип. Железистые полости содержат бледно закрашенный разжиженный коллоид и имеют чрезвычайно полиморфный вид, повидимому, обусловленный изменением железистого эпителия, превращающегося в высокие цилиндрические кисты, иногда расположенные в несколько слоев и образующие папиллярные разрастания в железистых пузырьках (рис. 273). Среди эпителиальных элементов встречаются деструктивные формы и слущивающийся эпителий (рис. 274). В соединительнотканной струме обычно развивается лимфатическая ткань в форме островкового скопления лимфоидных клеток (рис. 275). Часто можно констатировать также гипертрофию зобной железы и лимфатической системы (status thymico-lymphaticus). В 25% среди обычной картины паренхиматозного или коллоидного зоба только изредка встречаются участки с типичным строением базедовой струмы. Из изменений других органов необходимо отметить часто встречаемую гипертрофию мышцы левого сердца с дегенеративными явлениями и кардиосклерозом, ожирение произвольной мускулатуры. Ресле описал в печени дистрофию и некроз клеток, а в позднем периоде—склероз. Перитц указывает на частое совпадение базедовой болезни со склеродермией.

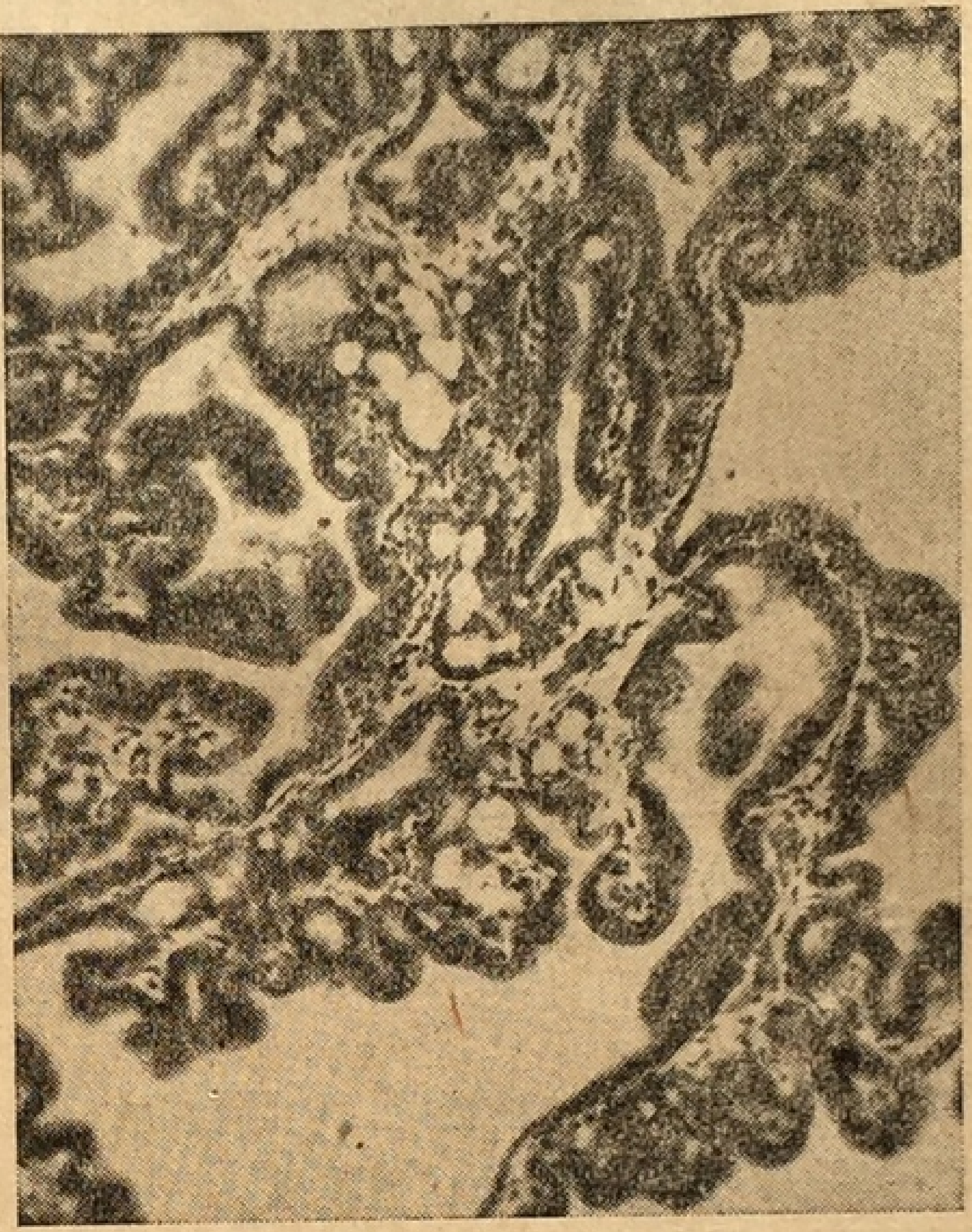


Рис. 273. Папиллярные разрастания (базедова болезнь)

Базедова болезнь часто начинается изолированными раздражениями автономной системы—кризами, похожими на табетические (Крауз и др.). В дальнейшем к этому присоединяются симпатические симптомы; часто встречаются формы, при которых констатируется одновременное возбуждение всей вегетативной системы (Сэнтон, Леньель-Лавастин). У таких больных пучеглазие, тахикардия, алиментарная гликозурия сочетаются с потливостью, расстройством дыхания, поносами и др.

Костливи различает три формы базедовой болезни: симпатикотоническую, ваготоническую и смешанную. Часто приходится видеть больных с преобладанием ваго- или симпатикотонических признаков. В первой группе наблюдаем: незначительное ускорение пульса и, субъективное сильное сердечное беспокойство, ясный симптом Грефе, симптом Мебиуса, наличие protrusio bulbi, усиление отделения слез, потливость, наклонность к диарее, нарушение ритма дыхания и отсутствие гликозурии. При симпатической форме—противоположные явления.

Несмотря на то что давно установлена связь базедовой болезни с щитовидной железой, до сих пор не решен окончательно вопрос, есть ли базедова болезнь результат первичного заболевания щитовидной железы, или же последняя поражается вторично вследствие изменения нервной системы.

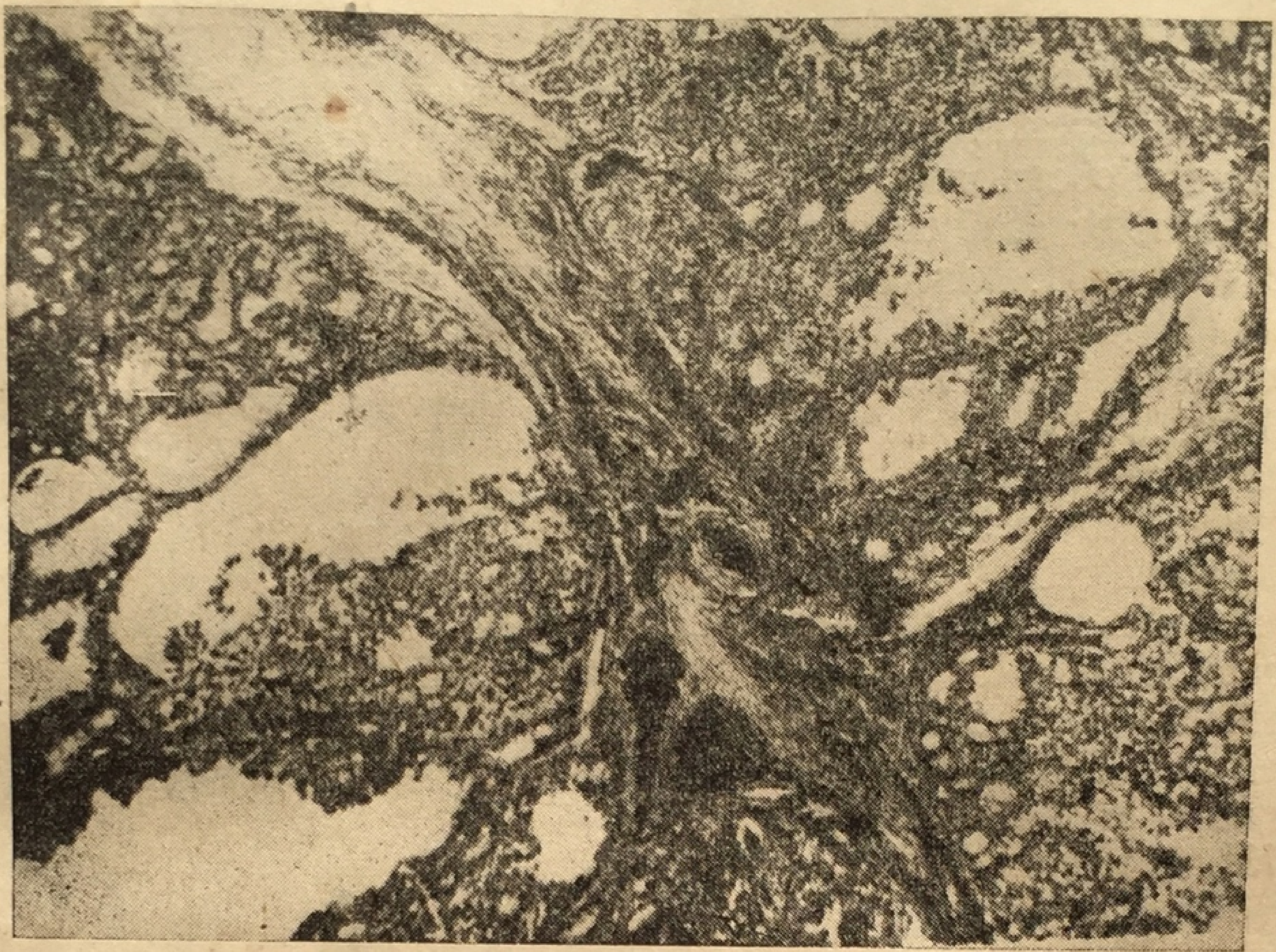


Рис. 274. Базедова струма. Сильная десквамация эпителия. В междольковой соединительной ткани скопление лимфоцитов (по Вегелину).

Мебиус первый указал, что в этиологии базедовой болезни играет громадную роль гиперфункция щитовидной железы. Далее предположили, что вследствие гиперфункции gl. thyreoideae возбуждается симпатическая нервная система. Гарвье рассматривает эту болезнь как эндокринно-симпатический синдром. Краус и Фриденталь первые отметили, что раздражение распространяется также и на автономную систему.

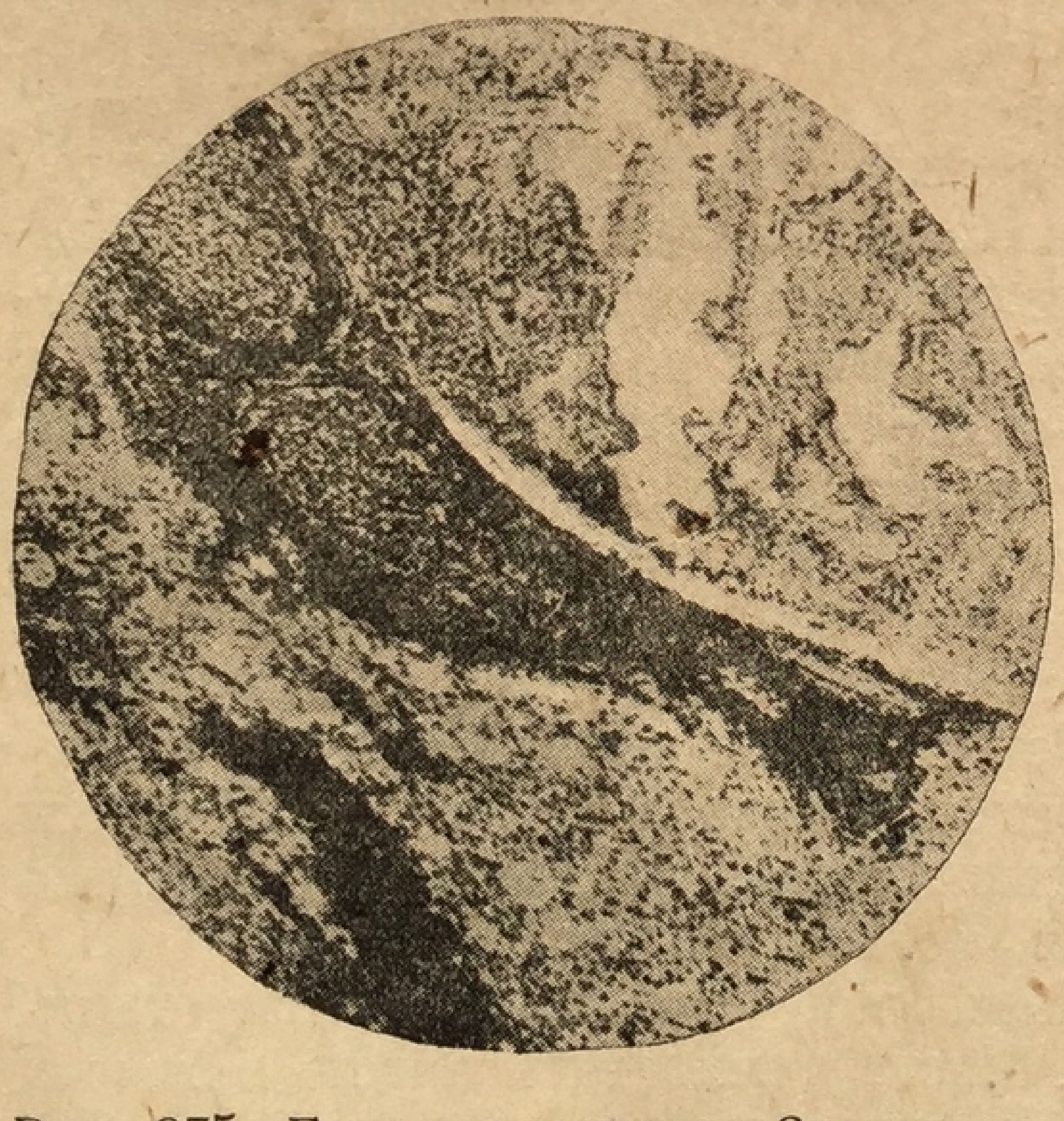


Рис. 275. Базедова струма. Скопление лимфатических элементов

Перитц правильно указывает, что если считать первичным заболевание симпатического нерва, то становится неясным, почему одновременно наблюдаются явления симпатикопаралича (главный симптом) и его раздражения, например, гиперфункция gl. thyreoideae. Кроме того, явления со стороны автономного аппарата (поносы и т. д.) не могут быть отнесены к первичному поражению симпатической системы.

Что касается отдельных симптомов базедовой болезни, то экзофталмия слагается из расширения глазной щели и protrusionis bulbi. Первый феномен происходит вследствие сокращения m. levatoris palpebrarum (иннервируемого парасимпатическим нервом), второй вызывается сокращением m. protrusor bulbi, открытым у человека Ландштромом (иннервируемым симпатическим нервом). Бидль на основании опытов с раздражением симпатического нерва, вызывающего exophtalmus с последующим расширением глазной щели, считает экзофталмию признаком повышенного тонуса симпатической нервной системы.

Тахикардия рассматривается как результат возбуждения nn. accelerantes (симпатическая система). Наконец, потливость и вазомоторная возбудимость свидетельствуют о повышенном тонусе симпатического аппарата.

В настоящее время существует гипотеза о поливалентности секрета щитовидной железы (Фальта, Эпингер, Рудингер и др.): предполагают, что он активирует деятельность надпочечников, чем и объясняются увеличение содержания адреналина в крови больных (Френкель) и повышенная возбудимость симпатического нерва. Ашер и Флакк, раздражая нижние и верхние гортанные нервы и этим усиливая секрецию щитовидной железы, одновременно констатировали усиление действия адреналина и повышение возбудимости депрессора. На основании этого опыта Перитц и Кассирер думают, что симптоматология обусловливается усиленной секрецией щитовидной железы. Как показывают наблюдения, эта болезнь может быть вызвана психическими травмами, страхом и другими нервными импульсами. Повидимому, большую роль играет конституциональное возбуждение вегетативной системы (см. клинику базедовой болезни). В литературе известны случаи базедовой болезни, которые нужно трактовать как явления вегетативного шока: так, Леньель-Лавастин и Блох наблюдали этот синдром при плеврите как результат раздражения грудных симпатических нервов. Куршман описывает симптомы базедовой болезни у табетической женщины, причем они интермитировали и наступали вместе с табетическими кризами. Сержан констатировал их вместе с поражением plex. cardiacus при опухолях средостения. Чрезвычайно демонстративным в этом смысле является следующий случай: к проф. Герцену обратился больной с ключицей, раздробленной пулей, у которого наблюдалось явление базедовизма на одноименной с ранением стороне с вазомоторными, сердечными и желудочно-кишечными расстройствами. При операции оказалось, что шейная часть блуждающего и симпатического нерва (вместе с ганглиями) были сдавлены рубцовыми сращениями. После того как они были освобождены, симптомы базедовизма пропали.

Гистологические исследования большинства случаев базедовой болезни показали связь ее с изменениями симпатического нерва. Еще Эйленбург и Гутман только в 4 случаях из 12 обнаружили совершенно нормальные ганглии, в остальных 8 наблюдали (хотя и небольшие) патологические изменения. Труссо, Лансеро и Гецель обнаружили резкую атрофию нервных волокон и ганглиозных клеток пограничного шейного симпатического ствола, что заставило их предположить, что этот процесс или играет роль в этиологии базедовой болезни или же есть результат поражения симпатического нерва.

Подобные же изменения наблюдали Вирхов, Франке, Моор, Петер, Граупнер и др. Шпигель и Адольф Аояги обнаружили их также в солнечном сплетении. Вильсон и Дуранти из 20 оперированных случаев базедовой болезни (удалены были шейные ганглии) в 15 констатировали пигментацию, хроматолиз и атрофию ганглиозных клеток симпатических узлов, в далеко зашедших случаях—дегенерацию нервных волокон и разрастание межуточной соединительной ткани. Кроме того, значительные дегенеративно-атрофические изменения были обнаружены Вильсоном в 11 случаях в верхнем и среднем церквикальных узлах: «весьма возможно,—говорит Вильсон,—что сперва наступает активное возбуждение и увеличение функции, а затем прогрессивная дегенерация ганглиозных клеток». При исследовании остальных симпатических ганглиев (4 случая) были обнаружены гораздо меньшие изменения. Это свидетельствует скорее о том, что шейные ганглии являются, быть может, первичным местом болезненного процесса вследствие токсикоза. Исследование парасимпатической системы дало или отрицательный, или сравнительно небольшой результат. Сердечные узлы Гецель нашел вполне нормальными. В противоположность этим положительным данным стоят отрицательные (Пауль, Оливер, Габерстон, Егер и Асканази и др.).

Исследуя узлы и нервы вегетативной нервной системы в трех случаях базедовой болезни,—двое из больных умерли после операции и один (комбинация со status thymico-lymphaticus) во время хлороформирования,—Могильницкий обнаружил в отдельных отделах вегетативной системы уменьшение количества и атрофию ганглиозных клеток, изменение их формы, ярко выраженные деструктивные процессы в протоплазме и ядрах, утолщение и зернистый распад фибриллей в неврофибриллярном аппарате. Наиболее сильно эти процессы выражены в шейных симпатических узлах, в меньшей степени—в ganglion jugulare и ganglion nodosum n. vagi и незначительные—в сердечных узлах и нервах, в мейснеровском и ауэрбаховском сплетениях. Исследования продолговатого мозга, спинного и серого вещества и ядер около III желудочка дали совершенно отрицательный результат. В одном случае, регистрируемом клинически как ваготоническая форма базедовой болезни, были обнаружены резкая атрофия и исчезновение ганглиозных клеток во всех узлах симпатической системы (шейных, грудных и брюшных). Атрофические изменения были констатированы и в парасимпатической системе, но в гораздо меньшей степени. Эти явления не соответствовали возрасту больной, и они, повидимому, служили причиной понижения симпатического тонуса.

Исследование центральной нервной системы дало неопределенный результат. Повреждение corpus restiformis и tractus solitaris, с которым связана теория бульбарного происхождения этого симптомокомплекса, было обнаружено только в шести случаях. Эта теория поколеблена Мюллером, Гецелем, Асканази, не обнаружившими никаких процессов в центральной нервной системе, и Оппенгеймом, встретившим дегенерацию corporis restiformis без обычного базедового симптома.

Изменения в других частях спинного и головного мозга (свежие размягчения и кровоизлияния, склероз некоторых путей), отмеченные Ашаром, Мари и Хвостеком, не могут рассматриваться вследствие своей непостоянности как характерные для базедовой болезни.

Недавно опубликованные данные морфологических исследований Шефера у животных, Гауфа у человека, а также химические и клинические наблюдения Шитенгельма вносят бо́льшую ясность в вопрос об участии центральной нервной системы в патогенезе базедовой болезни. Гауф, находя в нормальном человеческом мозгу, в вакуолях ганглиозных клеток ядер межуточного мозга, в его капиллярах, а также в межуточной ткани коллоид, объяснил это явление способностью клеточных элементов к внутрисекреторной деятельности. В противоположность здоровому мозгу в ядрах межуточного мозга в случае базедовой болезни нервные клетки содержали только единичные вакуоли, и в последних не удалось обнаружить секрета. Это положение вполне иллюстрирует мнение Шитенгельма относительно присутствия тиреотропного гормона не только в гипофизе, но и в межуточном мозгу, и в спинномозговой жидкости. В дальнейшем систематические исследования этого автора показали, что, кроме высокого содержания в гипофизе, иод находится в значительном количестве в межуточном (от tuber cinereum до corpora mammillaria) и продолговатом мозгу; наоборот, кора мозга, мозжечок и спинной мозг бедны иодом. Эти исследования дали основание предполагать, что вышеуказанные области элективны в смысле адсорбции иода, выделяемого щитовидной железой. Химические исследования мозга у умерших базедовиков показали одинаковое повышение содержания иода в подбугровой области при нормальных цифрах в других частях центральной нервной системы.

Дальнейшие исследования совместно с Бюлером мозга кроликов при экспериментальном тиреотоксическом шоке подтвердили характерное распределение иода: более или менее высокое в гипофизе, щитовидной железе, спинном и межуточном мозгу при обычно незначительном его содержании в остальной центральной нервной системе.

Эти наблюдения с несомненностью указывают на химико-гормонально-функциональную связь между щитовидной железой, гипофизом, межуточным и продолговатым мозгом.

Принимая во внимание, что щитовидная железа должна считаться primum movens при тиреотоксикозах базедовой болезни, можно думать, что часть многочисленных симптомов при последней может быть отнесена за счет нарушения регуляции центрального характера. Этим и объясняются частые комбинации базедовой болезни с другими симптомокомплексами, патогенез которых может быть связан с нарушением функции межуточного мозга при одновременном наличии опухоли, энцефалита, травмы и пр. В литературе начинают появляться случаи, подтверждающие это положение. Так, Е. Рисон (1934) сообщил о трех случаях летаргического энцефалита, сопровождавшихся классическими явлениями базедовизма. Г. Гейер описал больного с базедовизмом, появившимся у него после травмы головы и энцефалита и закончившимся впоследствии классической базедовой болезнью.

Считая вполне доказанной возможность участия в той или иной форме гипофизарно-субталамической системы в патогенезе базедовой болезни, Шитенгельм идет дальше и высказывает предположение, что вегетативные центры могут служить пунктом, от которого при воздействии даже психотравматических факторов может произойти базедова болезнь.

Многообразные повреждения нервной системы не позволяют в настоящее время подвести морфологический базис под нервную теорию базедовой болезни. Конечно, такие изменения ганглиозных клеток и волокон могут быть вторичными и наступившими в течение болезни как результат токсических влияний. Однако этот вопрос мало разработан, так как благодаря господству теории первичного поражения щитовидной железы изучение нервной системы было до сих пор запущено.

В недавнее время при экспериментальном тиреотоксикозе обнаружены значительные повреждения симпатических ганглиев и спинного мозга, немного меньшие—продолговатого, варолиева моста, среднего мозга, мозжечка и менее всего—коры. Помимо этого, обычно находят атрофические явления в половых железах, с чем, надо полагать, необходимо связать наблюдаемые у женщин-базедовичек нарушения овариально-менструального цикла.

Приведенные выше до некоторой степени противоречивые результаты патологогистологического исследования показывают, что изменения иногда могут касаться лишь отдельных элементов вегетативной системы (чем объясняется, повидимому, наличие чистых ваго- и симпатикотонических форм) и что базедову болезнь нужно рассматривать как симптомокомплекс, при котором могут повреждаться как нервные, так и эндокринные элементы. Первично она возникает, может быть, *в щитовидной железе, а дальнейшая клиническая картина объясняется вторичными токсическими влияниями на все органы и ткани.*

Кроме более или менее характерных для базедовой болезни патологогистологических процессов в щитовидной железе отмечаются также изменения в других эндокринных железах. В некоторых случаях в гипофизе можно констатировать уменьшение хромофильных клеток за счет главных; в надпочечниках—гипертрофию клеток мозгового слоя; со стороны поджелудочной железы—уменьшение лангергансовых островков. Нередко наряду с описанной Симмондсом инфильтрацией лимфоидообразными элементами интерстициальной ткани щитовидной железы гиперплазированы лимфатические узлы и зобная железа (status thymico-limphaticus).

В некоторых случаях обнаружена атрофия яичников, грудных желез и матки. Асканази встречал у базедовиков дегенеративное ожирение поперечнополосатых мышц. Очень интересной особенностью сосудистой системы при базедовой болезни является отмеченная Краусом редкость заболевания атеросклерозом. Сердце, на котором особенно сказывается нарушение функций gl. thyroidea, представляется расширенным и гипертрофированным. Микроскопически в миокарде иногда отмечается дегенеративное ожирение и часто диффузное разрастание соединительной ткани.

В затянувшихся формах этой болезни в коже обнаружены склеродермия, а также характерный для микседемы слизистый отек.

Из других кожных поражений необходимо упомянуть о неоднократно наблюдавшихся vitiligo, диффузной коричневой пигментации или об очень напоминающих хлоазму пигментных пятнах и облысении. Штрюмпель описал очень редкое осложнение: самопроизвольную гангрену ног (без малейших патологогистологических изменений в больших сосудах).

Непосредственной причиной смерти у базедовиков служит декомпенсация болезненно измененных сердца и легких. Status thymico-limphaticus делает их также чрезвычайно лабильными к различным, даже легким инфекциям и интоксикациям. Таким образом, нередко эти больные погибают от предоперационного наркоза, пневмоний, тифов и других острых инфекций.

АДДИСОНОВА БОЛЕЗНЬ

Патологоанатомические исследования говорят о громадном значении в этиологии аддисоновой болезни надпочечников. По статистике Левина, обнимающей все опубликованные случаи до 1891 г., оказывается, что надпочечники поражаются при этой болезни в 70—90%. В большинстве случаев изменения носят туберкулезный характер. Обычно это изолированный, хронический двусторонний процесс с казеозным распадом и фиброзной организацией. Иногда это заболевание локализуется только в надпочечниках, в других случаях сопровождается распространенными висцеральными явлениями (в половых органах, костях и легких).

Обе железы плотны, бугристы, увеличены до размеров куриного яйца. На разрезе паренхима почти совершенно отсутствует и замещается творожистым очагом, окруженным рубцовой соединительной тканью. Последние или распадаются, или обызвествляются. Реже встречаются рак, аденомы (Бонуарт), кисты, сифилис и другие воспалительные процессы; очень редко наблюдается врожденное отсутствие надпочечных желез. Иногда при аддисоновой болезни находили на вскрытии простую и воспалительную атрофию их с почти полным исчезновением паренхимы и обильным разрастанием соединительной ткани (Штрюмпель, Роллаф, Симмондс, Виллебранд, Вербицкий) (рис. 276, 277).

Довольно характерным для этой болезни является изменение кожи, лимфатических желез и доступных свету слизистых оболочек. Кожа и слизистые могут окрашиваться в цвета от бронзового до черно-бурого. Это явление распространяется только на места с интенсивной окраской в норме: половые органы, грудные соски, а также участки, подвергающиеся действию света. В форме отдельных островков или диффузно появляется пигментация на слизистой половых органов, щек, глаз и на губах. При микроскопическом исследовании эта окраска объясняется скоплением в глубоких слоях мальпигиева слоя, не содержащего железа пигмента. Лимфатический аппарат и железы довольно часто гиперплазируются. Нередко к этому присоединяется и увеличение зобной железы, так что получается как бы комбинация описываемой болезни со status thymico-lymphaticus (так же как и при базедовой болезни).

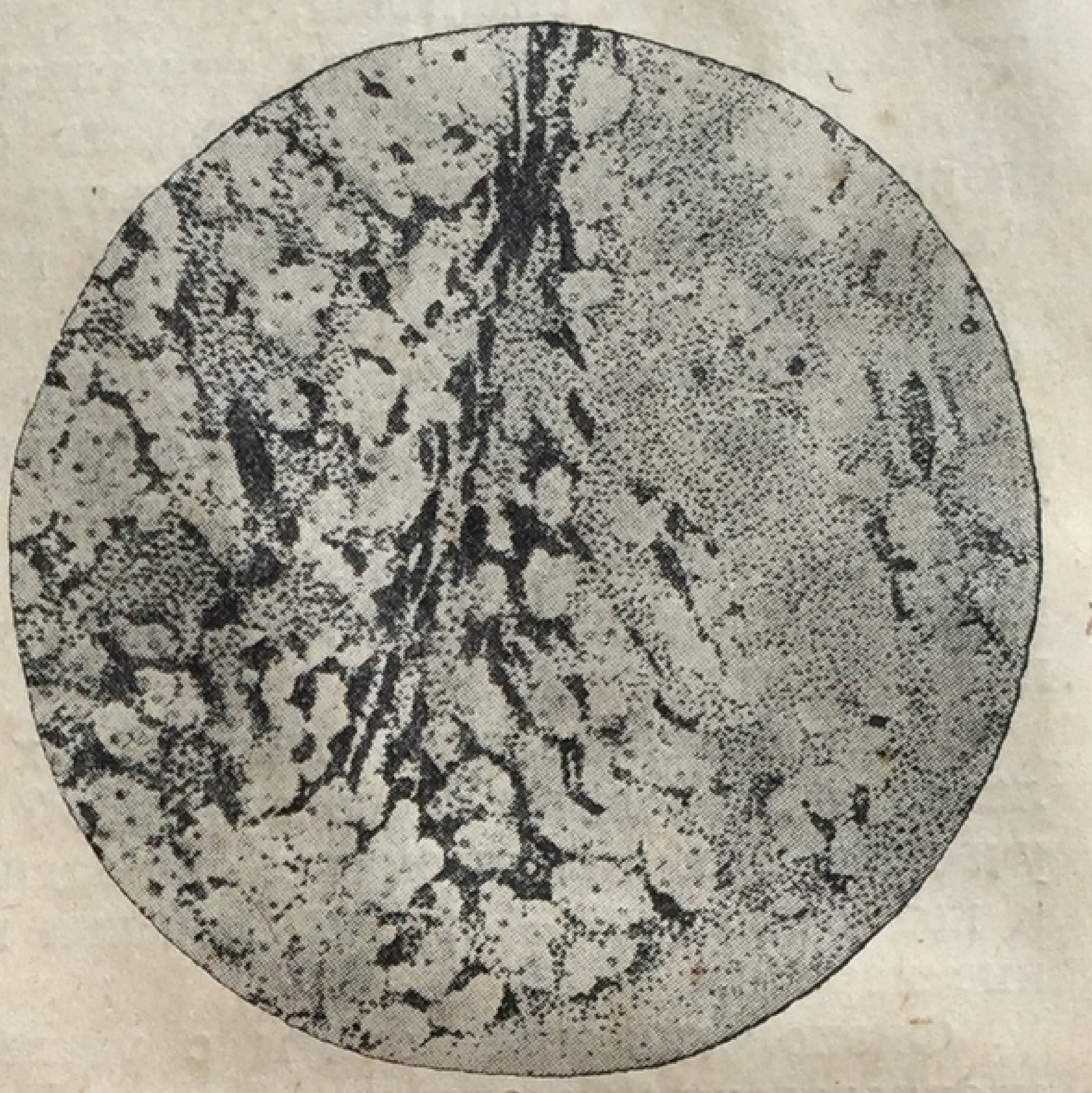


Рис. 276. Дегенерация клеток коры надпочечника при аддисоновой болезни. (По Штейнбису.)

Естественно, что вследствие отсутствия физиологического возбудителя—адреналина—уже a priori можно ожидать пертурбации в вегетативной системе в смысле понижения и полного падения симпатикотонуса.

Клиническая картина аддисоновой болезни служит прекрасной иллюстрацией к такого рода положению.

На основании опытов Кравкова, получившего побледнение лягушки при введении адреналина в кровь, и Кенигштейна, наблюдавшего через 8—10 часов после экстирпации надпочечников резкую пигментацию кожи, можно предполагать, что распределение пигмента в коже изменяется в зависимости от увеличения или от уменьшения в крови секрета надпочечника. Это явление прямо пропорционально угнетению или возбуждению симпатической системы.

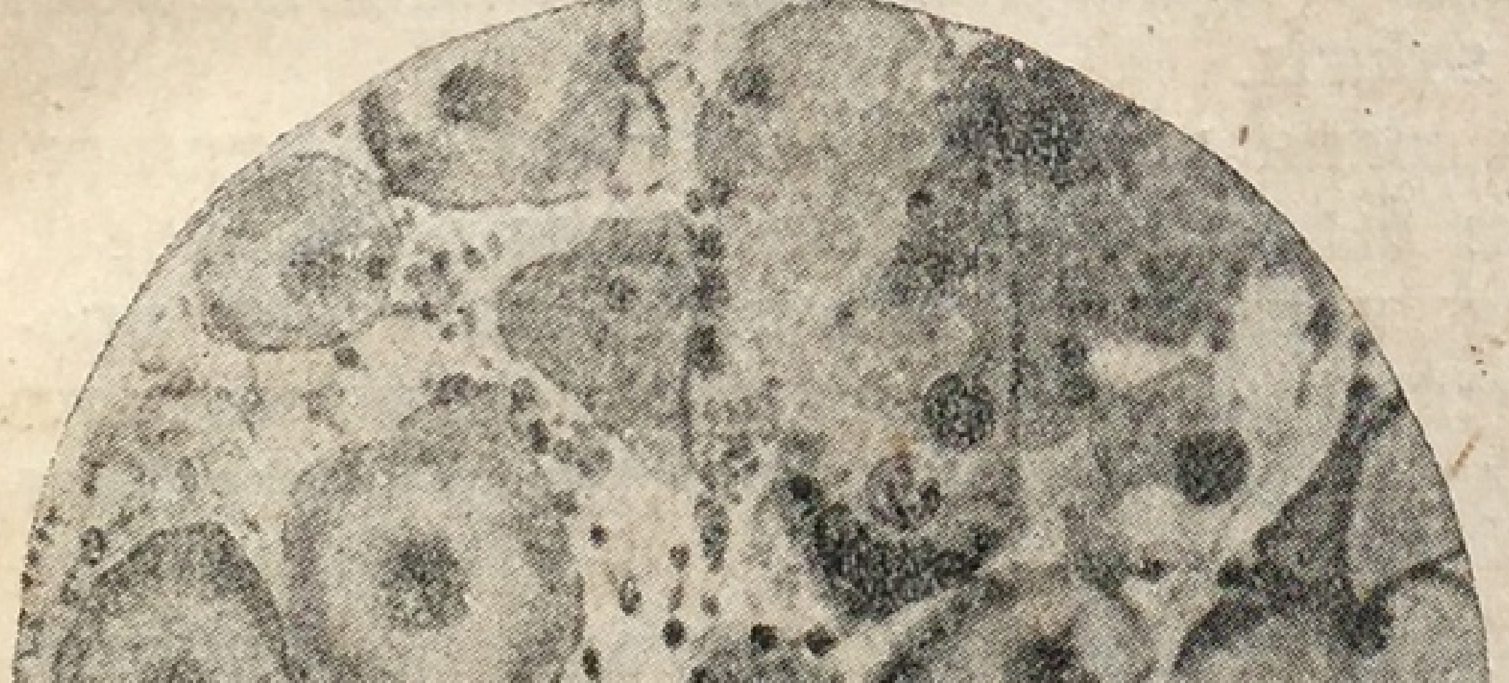


Рис. 277. Дегенерация клеток коры надпочечника при аддисоновой болезни с бо́льшим увеличением.

В связи с этими опытами отклонение от нормы в распределении пигмента при опухолях яичников, беременности, климактерическом периоде, при болезнях надпочечной железы, туберкулезном энтерите и перитоните (Гарвье)—заболеваниях, имеющих отношение к эндокринно-вегетативной системе,—заставляет искать патогенез меланоза в патологическом состоянии последней. Таким образом, меланодермия при аддисоновой болезни должна рассматриваться как один из признаков заболевания этой системы. Кроме изменения пигментации при аддисоновой болезни наблюдаются и другие симптомы, характерные для изменения тонуса парасимпатической системы. Сюда относятся: адинамия (мышечная слабость) и ряд диспептических расстройств (потеря аппетита, тошнота, рвота, упорные поносы), лумбальные, желудочные боли как следствие поражения симпатических сплетений брюшной полости; у женщин—аменорея и, наконец, низкая температура. Часто наблюдаются коллапс и внезапная смерть. Изменение тонуса парасимпатической системы носит, повидимому, рефлекторный характер и аналогично явлениям при инфекционных болезнях.

Таким образом, при поражении надпочечников мы имеем как бы вторичное выпадение симпатической системы и относительное преобладание парасимпатической.

Как объяснить этиологию других 10—30% случаев аддисоновой болезни со здоровыми надпочечниками? Естественно, что из двух факторов, участвующих в симптоматологии аддисоновой болезни,—нервной системы и надпочечников,—при исключении последних должна привлечь внимание первая.

Физиологические опыты с удалением солнечного сплетения дали неопределенный результат. Если у Пинкуса, Самуэля и Будге животные погибали в первый день после вылущения солнечного сплетения, то Эдриан, Шмидт, Ламанский и Шифф не получили никаких болезненных явлений, а гибель животных у других авторов объясняли тяжестью побочных изменений. Необходимо все-таки отметить, что в этих опытах могло иметь место неполное удаление всего солнечного сплетения и plexus splanchnici (оно имеет в своих ветвях много маленьких ганглиев) и что Леньель-Лавастин при экстирпации plexus solaris получил поражение надпочечников, а при удалении надпочечника—поражение симпатических брюшных нервов и клеток plexus solaris.

Если экспериментальная физиология не имеет еще никаких данных, на основании которых можно было бы объяснить симптомы аддисоновой болезни поражением симпатических нервов, то ряд патологических процессов, найденных при гистологическом исследовании в нервах и ганглиях брюшного симпатического нерва, указывает на его участие в патогенезе данной болезни.

Приблизительно в 40 случаях (Клемперер, Фар, Бонуарт) можно было констатировать более или менее интенсивные изменения в клетках plexus solaris и его нервах. Флейнер в двух случаях наблюдал, кроме патологических процессов в симпатическом нерве, также перерождение в спинномозговых узлах, распространившееся на задние корешки спинного мозга и на периферические нервы.

Вместе со специфическими изменениями в надпочечниках были обнаружены различные патологические процессы в нервах и ганглиях солнечного сплетения (по данным Эйленбурга—в 19 случаях из 29; Кольден констатировал деструктивные процессы в 39 случаях из 54, иногда он наблюдал и перерождение волокон; Томпсон из 77 случаев нашел указанные поражения в 60).

Микроскопически узлы представлялись или набухшими или, наоборот, атрофическими; иногда можно было констатировать туберкулезный процесс ganglion semilunaris, перешедший с лимфатических желез (Гарвье). При микроскопическом исследовании отмечалось разрастание межуточной соединительной ткани, уменьшение количества клеток, дегенеративное ожирение в них, атрофия и разрушение клеточных элементов и волокон.

Обычно изменены plexus solaris и plexus periaorticus. Леньель-Лавастин описывает в солнечном сплетении резкую пигментацию нервных клеток, дегенеративные процессы в ядрах и протоплазме, а также фрагментацию миелина входящих и выходящих нервных волокон. Бонуар, кроме склероза ганглиев и клеточных изменений в них, наблюдал еще периваскулярную круглоклеточную инфильтрацию. Визель констатирует патологические изменения в хромафинных клетках надпочечника и во всей симпатической системе. Необходимо отметить, что Леньель-Лавастин в некоторых случаях обнаружил первичное поражение солнечного сплетения, причем надпочечники были не изменены. Могильницкий констатировал в узлах солнечного сплетения и plexus splanchnici значительное разрастание межуточной соединительной ткани у мужчин 30 и 35 лет в двух случаях аддисоновой болезни вместе с бугорчаткой надпочечников с исходом в творожистое перерождение. В мелких артериях отмечены утолщение интимы, пролиферация и набухание клеток эндотелия, умеренное полнокровие сосудов; ганглиозные клетки сильно пигментированы, причем пигмент распространяется диффузно; количество их уменьшено; капсулы утолщены. Сателлиты часто пролиферированы; в протоплазме и ядрах ганглиозных клеток отмечается ряд дегенеративных процессов, атрофия и некроз. В значительно меньшей степени эти процессы наблюдаются в сердечных узлах и шейных симпатических ганглиях. Блуждающий нерв и его узлы почти не изменены. То же самое можно сказать относительно спинного мозга, продолговатого и межуточного мозга. Итак, данные патологоанатомического исследования обнаруживают если и не равномерное, то во всяком случае системное поражение всего симпатического аппарата[1].

Отсутствие патологических процессов в надпочечниках при некоторых случаях аддисоновой болезни вместе с обнаружением изменений в симпатическом нерве заставило первоначально придавать главное значение в происхождении аддисонова симптомокомплекса симпатической системе (Юргенс, Лейхтенштейн). Теперь нервная теория в своей первоначальной форме почти всеми оставлена. Нейссер считает это заболевание системным. Оно может начаться в одном из пунктов цепи: спинной мозг, симпатический нерв, надпочечные железы. На основании своих патологогистологических исследований Визель считает причиной аддисонова синдрома повреждение или недоразвитие связанной функционально, анатомически и генетически с симпатическим аппаратом адреналовой (хромафинной) системы.

В настоящее время признается всеми взгляд Аддисона, считавшего причиной описанного им симптомокомплекса анатомические изменения надпочечных желез. Однако нарушение функции последних может быть вызвано не только заболеваниями самого органа, но также изменением регулирующих его функций секреторных нервов. В одном случае Юргенс и Леньель-Лавастин констатировали атрофию надпочечника после дегенерации идущих к нему нервов, вызванной сдавлением аневризмой аорты.

Леньель-Лавастин различает две формы: 1) первично поражаются надпочечники; изменения в симпатической системе вторичные; 2) более редкая форма—заболевание симпатических брюшных нервов (процесс переходит с пораженных туберкулезом или другим каким-нибудь процессом лимфатических желез)—предшествует изменению надпочечников.

---

[1] Изменения ганглиев и нервных волокон других отделов симпатической нервной системы, кроме брюшного аппарата, могут быть объяснены токсическими воздействиями со стороны основного патологического процесса (туберкулез, опухоли и т. д.).

Для симптома меланодермии обязательно необходимо участие в процессе симпатического аппарата. Таким образом, те случаи, которые Леньель-Лавастин выделяет во вторую группу, очевидно, и составляют 10—30% статистики Левина, т. е. причина болезни в этом небольшом проценте случаев заключается в первичном поражении симпатической системы, которая не может уже реагировать на секрет, выделяемый здоровым надпочечником, а также регулировать его функцию. Таким образом, если каузальный генез большинства случаев аддисоновой болезни связывается с изменением надпочечников или хромафинной системы, то симптомогенез этого заболевания может быть объяснен нарушением координации нервно-гландулярного аппарата вследствие повреждения симпатической нервной системы.

Прогрессирующая астения при аддисоновой болезни делает организм чрезвычайно лабильным, и в большинстве случаев к летальному исходу могут привести самые легкие острые инфекции и туберкулез. Повреждение хромафинной и вегетативной нервной системы, повидимому, является причиной, наблюдающейся иногда при заболевании, внезапной смерти при явлениях так называемого «паралича сердца».

САХАРНОЕ МОЧЕИЗНУРЕНИЕ—ДИАБЕТ (DIABETES MELLITUS)

Как известно, кроме эндокринных желез—поджелудочной, надпочечников, щитовидной железы и гипофиза—в регуляции образования гликогена и выделения сахара играет роль центральная нервная система (клодбернаровский центр на дне IV желудочка, вегетативные ядра, regio subthalamica и corpus striatum) (Дрезель, Гильом, Сержан, Бауэр, Лешке). Тесная связь нервной системы в процессе углеводного обмена с эндокринными железами установлена экспериментально.

Шиф вслед за Клод Бернаром показал, что перевязка спинного мозга в поясничной части, содержащей вазомоторные ветви для почек, вызывает гликозурию. Цион и Алядов нашли ход вазомоторных печеночных нервов. Из шейной части они проникают в пограничный симпатический ствол и затем в печень. По мнению Леви, Клебса, Экгарда и Мунка поражение шейной части симпатического нерва всегда вызывает гликозурию. Последнюю обнаружили также Ганзен и Грефе при перерезке n. splanchnici, а также Мунк при частичной экстирпации ganglion solaris.

Кроме того, гликозурия констатируется при перерезке нижней грудной части пограничного ствола. Как при этой операции, так и при перерезке n. splanchnici поражаются вместе с вазомоторными нервами для внутренней секреции и нервы для печени. В результате получается резкая гиперемия печени, являющаяся одним из моментов, обусловливающих процесс гликозурии[1].

Некоторые авторы, искавшие морфологическую причину в первичном поражении n. splanchnici, получили довольно неопределенную картину. Пониколо первый обнаружил значительные изменения в шейных ганглиях, которые можно охарактеризовать как далеко зашедшую атрофию, являющуюся результатом воспалительного процесса: круглоклеточной инфильтрации, геморрагии и т. д.

Граупнер в двух случаях из трех в ganglion semilunare обнаружил циркулярное разрастание межуточной ткани со сдавлением пробегающих в нем нервов. В одном случае такие изменения были констатированы и в шейных узлах. Исследователи, искавшие причину диабета в эндокринных железах, обнаружили разнообразные изменения в клетках лангергансовых островков, а также частые, но не постоянные патологические процессы в остальной железистой паренхиме (Герцог, Вексельбаум и др.).

---

[1] Брукш, Дрезель, Леви доказали экспериментально, что раздражение вегетативных ядер продолговатого мозга ведет к нарушению процесса отложения гликогена в печени и к гликозурии. Раздражение corporis striati вызывает гипогликемию. При удалении corpus striatum наблюдается гликозурия.

Дрезель в пяти случаях констатировал тяжелые изменения в globus pallidus: дегенеративное ожирение стенки сосудов, деструктивные процессы в ганглиозных клетках и т. д. и, кроме того, разнообразные патологические процессы в поджелудочной железе. Не утверждая, что эти находки приложимы ко всем случаям, автор думает, что наряду с панкреатическим диабетом можно говорить о палеостриальном мочеизнурении.

В случаях непанкреатического диабета в периферических вегетативных узлах и нервах Могильницкий констатировал значительные дегенеративно-атрофические изменения: ganglion nodosum и jugulare и симпатические шейные узлы сморщены; со стороны сосудов отмечается утолщение внутренней оболочки.

Межуточная ткань гипертрофирована и гиперплазирована, перицеллюлярные пространства расширены, местами амфицитарные влагалища почти лишены сателлитов. Во многих ганглиозных клетках наблюдается ряд деструктивно-атрофических процессов. Ремаковские и миелиновые волокна, пробегающие в строме, подвергаются дегенерации (в форме распада миелина, изменения осевых цилиндров и невро-кератиновой сети вместе с пролиферацией шванновских клеток). В ганглиях, в волокнах солнечного сплетения наблюдаются те же изменения, но в большем количестве и выраженные интенсивнее. В globus pallidus обнаружены атрофия и гибель клеток с пролиферацией глиозных элементов и разрастанием волокнистой глии. В одном случае аналогичные наблюдения наблюдались и в nucleus periventricularis и в вегетативном ядре продолговатого мозга, причем в клинике были обнаружены чрезвычайно тяжелые явления диабета, закончившиеся коматозным состоянием и смертью. Автору не удалось обнаружить этиологию этих изменений, но можно предполагать, что любой процесс, разрушающий области, имеющие отношение к сахарному обмену,—corpus striatum и n. periventricularis и вегетативных ядер продолговатого мозга,—может вызвать явления диабета. Такое положение ярко иллюстрирует случай доктора Алексеева. Симптомокомплекс тяжелого диабета появился у больного после инсульта. При гистологическом исследовании обнаружены кровоизлияния в gl. pinealis, putamen и в полость III желудочка с повреждением n. periventricularis [1].

Наряду с описанными случаями приходилось наблюдать при сахарном диабете исключительное поражение поджелудочной железы. Изменения вегетативного нервного аппарата нередко ограничивались выраженными атрофическими явлениями в солнечном сплетении. Наконец, связь нервной системы с органами сахарного обмена прекрасно иллюстрируется исследованиями на серии срезов Леви, Бругша и Дрезеля, установившими, что местом клодбернаровского укола является средняя каудальная часть вегетативного ядра (на которую проецируются поджелудочная железа, печень и надпочечники).

На основании опытов и морфологического материала можно утверждать, что сахарный обмен регулируется не только системой эндокринных желез (надпочечник и др.) и другими органами (печенью), но также центральной и периферической нервными системами.

---

[1] Впервые описал случай диабета при кровоизлиянии в мозг Лоде (1857). С тех пор многие клиницисты наблюдали этот симптомокомплекс при аналогичных условиях.

Экспериментальные работы Миньковского, вызвавшего диабет посредством удаления поджелудочной железы, заставили в настоящее время придавать среди других патологических моментов большое значение поджелудочной железе. В патогенезе этого симптомокомплекса, однако, существует большое разногласие по вопросу о локализации болезненных процессов в самой железе. Представители так называемой инсулярной теории считают, что анатомической основой диабета являются деструктивные изменения в клетках лангергансовых островков. Однако Газеман, Маршан, Герцгеймер, Зейфарт и др. на основании своих исследований показали, что инсулярная теория является спорной, даже после открытия инсулина. Они считают, что анатомическую основу панкреатического диабета составляют не только изменения лангергансовых островков, но также и других паренхиматозных элементов железы. В железистых дольках прежде всего диабет вызывает повреждение центроацинозных клеток. Сахарный диабет наступает чаще при выпадении функций обеих систем. При поражении клеточных элементов островков часто происходит нарушение возможности регенерации железистых клеток и, таким образом, восстановление погибших островков. Этот патологический процесс имеет громадное значение в патогенезе сахарного мочеизнурения. Обычно простого параллелизма между тяжестью патологогистологических изменений паренхиматозных элементов железы (как островков, так и других железистых элементов) и интенсивностью клинической картины нет. Изменения, найденные в поджелудочной железе при сахарном диабете, могут наблюдаться и у здоровых людей или же не давать симптомокомплекса этого заболевания.

Для возникновения последнего необходимо или быстрое и массовое разрушение пораженных островков и железистых долек, или постепенная гибель с нарушением процессов их регенерации. Микроскопических изменений в поджелудочной железе часто нет. Иногда наблюдаются ее атрофия и разрастание склерозированной соединительной ткани, липоматоз, камни в выводных протоках и раковые узлы.

Микроскопически можно констатировать в элементах железистых долек, в центроацинозных клетках и в лангергансовых островках различные деструктивные изменения в форме дегенеративного ожирения, гидропического и гиалинового перерождения, атрофии клеток с разрастанием межуточной соединительной ткани.

С общей этиологической точки зрения следующие факторы могут вызвать симптомокомплекс панкреатического сахарного диабета: 1) наследственное недоразвитие и функциональная слабость сецернирующих клеток железы; 2) артериосклеротическая атрофия; 3) врожденный, вторичный или третичный сифилис (с хроническим склеротическим и гуммозным изменением); 4) хронический туберкулезный панкреатит; 5) различные инфекции и воспалительные процессы, разрушающие ткань железы.

В других органах наблюдаются следующие изменения: печень увеличена, часто малокровна, реже полнокровна; обычно в паренхиме дегенеративное ожирение. В периферической зоне долек, в протоплазме печеночных клеток содержится гликоген в количестве (при начинающемся диабете), превышающем нормальный уровень. В позднейших стадиях гликоген исчезает из протоплазмы и находится в клеточных ядрах.

При так называемом пигментном, или диабетическом, циррозе печень увеличена, склерозирована; в печеночных клетках и строме происходит обильное отложение гемосидерина. Почки обычно сильно увеличены. Нередко наблюдаются картины хронического нефрита с распространенным некрозом и дегенеративным ожирением; часто в клетках петель Генле можно констатировать гликогеновое перерождение; в клетках нисходящей ветви генлевских петель, а также мальпигиевых клубочков—гиалиноз.

Сердце иногда гипертрофировано. Эндокардит наблюдается очень редко. Артериосклероз встречается довольно часто.

Со стороны полости рта отмечается чрезвычайно сухой язык с неровной растрескавшейся поверхностью, десны разрыхлены, на краях десен очень характерные для этого заболевания некрозы. Нередки альвеолярная пиорея, катарральный стоматит, кариес зубов. В тяжелых случаях встречается молочница.

Со стороны глаз часто встречаются катаракты, изредка retinitis diabetica и атрофия зрительного нерва. Кожа очень жестка и суха. Часто можно обнаружить описанную Нoорденом окраску в желтый канареечный цвет кожи рук, ног, носогубных складок и т. д. Весьма характерны фурункулез, наличие очень больших карбункулов и вообще большая склонность кожи диабетиков к флегмонам, пемфигусу и гангрене. Обычно последняя зависит от склеротических изменений в артериях и поражает как отдельные пальцы, так и целые конечности, иногда дает картину mal perforant. Органы дыхания в начале заболевания не изменены. В поздних стадиях очень часто наступают осложнения со стороны легких. В первую очередь необходимо отметить наклонность к эксудативным, быстро распространяющимся и заканчивающимся смертью формам туберкулеза. Нередко наблюдаются в легких гангренозные процессы, абсцессы с кисло реагирующим, мало зловонным содержимым. Крупозная пневмония у диабетиков протекает неблагоприятно и часто заканчивается гангреной.

Со стороны периферической нервной системы при панкреатическом диабете нередко наблюдаются невриты седалищного, затылочного, тройничного, малоберцового нервов. Нередко появляются небольшие деструктивные изменения задних стволов спинного мозга (ложная диабетическая спинная сухотка).

Непосредственной причиной смерти при сахарном диабете чаще всего является туберкулез и осложняющаяся пневмония, гангрена легких, нефрит, заканчивающиеся сепсисом, фурункулез, карбункулез и сильное истощение.

ГИПОФИЗАРНО-СУБТАЛАМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Ряд болезненных синдромов, связываемых ранее с изменениями гипофиза, а теперь также и межуточного мозга, служит предметом изучения и споров как клиницистов, так и патологов. Если относительно акромегалии, гипофизарного карликового роста и прогрессирующей кахексии существовало почти единодушное мнение (источником их служат определенные изменения гипофиза), то вопрос о патогенезе таких заболеваний, как dystrophia adiposo-genitalis и diabetes insipidus, до сих пор вызывает оживленные дискуссии.

Симмондс, Бидль, Фрелих, Шефер, Фишер на основании обнаружения у больных diabetes insipidus и dystrophia adiposo-genitalis патологических процессов в форме опухолей, воспаления, туберкулеза, сифилиса и атрофии гипофиза связывают эти заболевания именно с повреждением гипофиза. В противоположность этим данным Клод и Лермит наблюдали больного с синдромом полиурии, у которого при полной интактности гипофиза была обнаружена опухоль в области III желудочка. Лермит описал случай сифилитического менингита, сопровождавшегося эссенциальной полиурией. Этот же автор, а затем Леви обнаружили патологические процессы в системе ядер межуточного мозга, причем гипофиз оказался неповрежденным. Киино констатировал при этом же заболевании серьезные изменения в сером бугре с резкой атрофией задней доли, явившейся по мнению автора результатом ретроградного повреждения путей, связывающих придаток с regio subthalamica. Могильницкий совместно с Гальперин сообщил о случае несахарного мочеизнурения с повреждением (сифилис) средней и нервной долей гипофиза, а также межуточного (рис. 278) мозга. Впоследнем были констатированы явления двоякого рода: 1) атрофия клеток nucleus supraopticus и tuber cinereum как результат ретроградного перерождения вследствие повреждения задней доли; 2) самостоятельный сифилитический процесс в tuber cinereum и стенке III желудочка.

С усовершенствованием техники эксперимента и расширением анатомических сведений о связи гипофиза с межуточным мозгом появились новые данные. Ашер обратил внимание на тот факт, что повреждение межуточного мозга вызывает полиурию. Чрезвычайно интересны опыты Камю и Руси: производилась экстирпация гипофиза, животные выживали. При этой операции полиурии не получалось, если не травматизировались воронка и tuber cinereum. Повреждения последних давали симптомокомплекс несахарного диабета, причем были найдены изменения в ядрах серого бугра и в n. supraopticus. При разрушении оснований межуточного мозга наблюдалось ожирение. Эксперименты Ашнера, Лешке и в недавнее время Альперна прочно установили зависимость diabetes insipidus от нарушения регуляторной функции межуточного мозга. Бейли и Бремер при оперативном разрушении у собак tuber cinereum, кроме полиурии, получали гипофизарную кахексию с генитальной атрофией и фрелиховский симптомокомплекс. На основании своих восемнадцатилетних наблюдений Берблингер приходит к заключению, что межуточный мозг и гипофиз образуют функционально связанную систему, в которой регуляторная деятельность нервных центров определяется через инкретирующую функцию гипофиза. По Гревингу распределение функций обмена происходит в субталамической области и регулируется нормальным гипофизом.

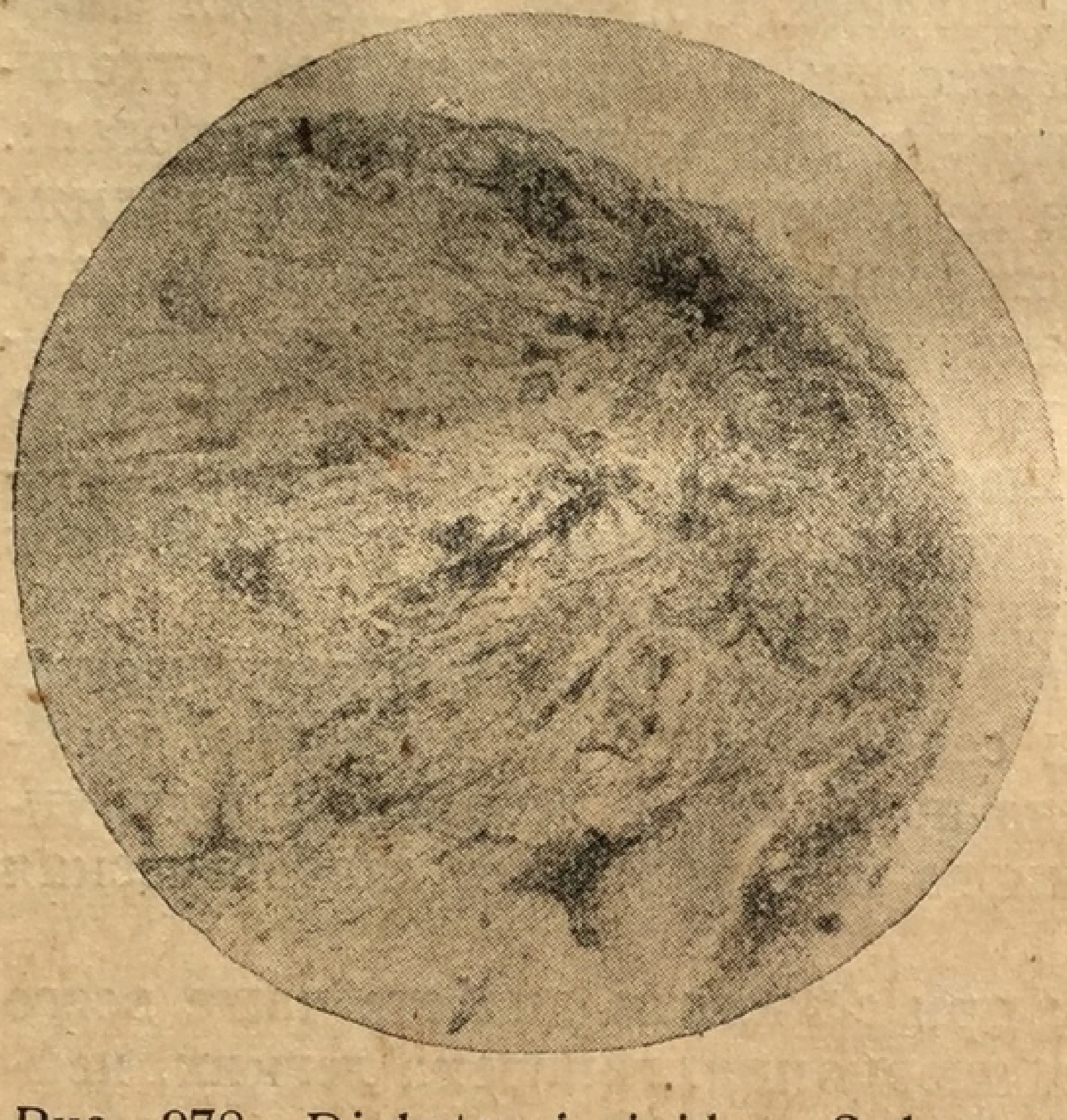


Рис. 278. Diabetes insipidus. Сифилис Tuber cinereum

Нам кажется, что для окончательного разрешения вопросов, связанных с патогенезом вышеизложенных синдромов, наряду с усовершенствованием экспериментальной техники необходимы тщательные параллельные клинико-морфологические наблюдения с детальным исследованием гипофиза мозга, периферической вегетативной нервной системы и заинтересованных в том или ином синдроме органов. Это положение становится ясным с тех пор, как благодаря работам Рамон-Кахаля, Гревинга, Леви, Кари, Пинеса и Могильницкого установлена теснейшая анатомическая связь между гипофизом и головным мозгом.

Гипофизарное ожирение (dystrophia adiposo-genitalis, или синдром Фрелиха)

Обычно эту болезнь ставят в связь с заболеванием задней доли гипофиза, со сдавлением или разрушением его опухолями, гуммами, а также с размозжением при пулевых ранениях. Опухоли чаще всего развиваются из клеток инфундибулярного хода. Этими процессами обусловливается также сдавление воронки и основания мозга. В том и ином случаях считают, что или нарушается функция задней доли, или затрудняется транспорт гормона задней доли в мозг через гипофизарный ход. Однако синдром Фрелиха не раз наблюдался при отсутствии изменений в придатке мозга, но при наличии болезненных процессов в межуточном мозгу. В настоящее время накопившийся материал дает основание склониться в сторону теории гипофизарно-субталамического происхождения фрелиховской болезни (Цондек, Могильницкий).

Несахарное мочеизнурение (diabetes insipidus)

Некоторые авторы считают, что этот симптомокомплекс находится в связи с разрушением задней доли гипофиза (опухолями передней, средней и задней долей, метастазами и туберкулезными гранулемами) или гиперфункцией средней части. Однако развитие несахарного диабета в случаях с отсутствием болезненных изменений в гипофизе и наличие таковых в regio subthalamica заставляют некоторых исследователей придерживаться другого мнения, а именно—гипофизарно-субталамической теории происхождения этой болезни. Впрочем, ввиду наличия полиурии и полидипсии при полной интактности гипофизарно-субталамической системы можно подойти к разрешению патогенеза этого заболевания иначе и предположить, что в некоторых случаях могут быть затронуты и почки. Комбинированные случаи diabetes insipidus и симптомокомплекса Фрелиха при болезненных процессах в центральной нервной системе особенно импонируют неврогенным теориям происхождения этих заболеваний. Могильницкий наблюдал несколько таких случаев, прекрасно иллюстрирующих комбинацию центральных расстройств водного обмена с центральными формами dystrophia adiposo-genitalis. В одном случае обнаружена при удовлетворительном состоянии гипофиза атрофия герминативных элементов яичка с разрастанием межуточной соединительной ткани, повреждение ядер nn. supraoptici, сопровождаемых дегенерацией tr. hypophyseo-supraopticus и атрофией неврогипофиза и клеток tuber cinerei при удовлетворительном состоянии железистой доли гипофиза (рис. 279, 280).

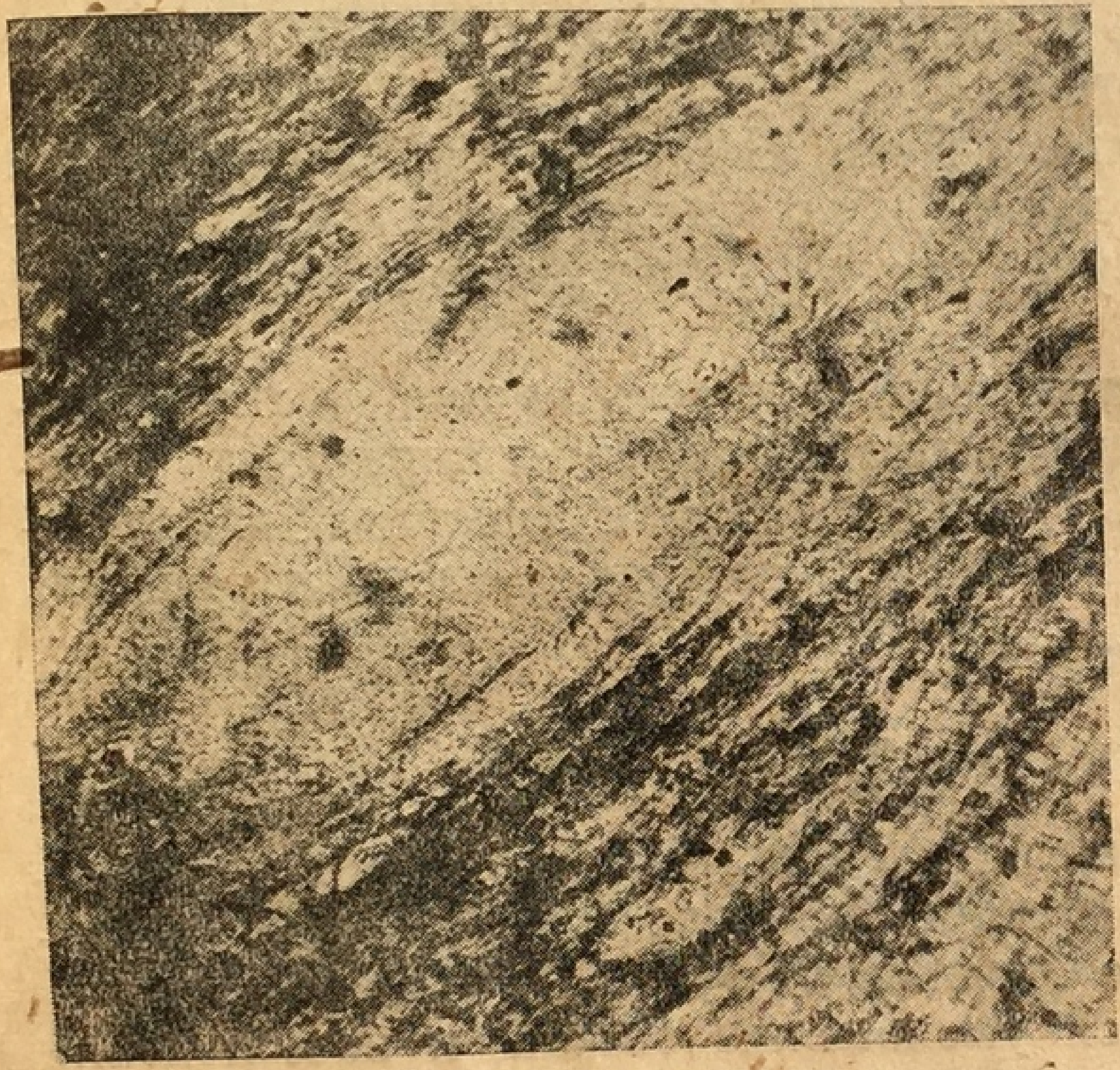


Рис. 279. Дегенерация волокон tr. hypophyseo-supraoptici.

Рис. 280. Деструктивные изменения в главных клетках nucl. supraopticus.

Как известно, морфологические данные исследований в случае diabetes insipidus и dystrophia adiposo-genitalis очень разноречивы. Чрезвычайно показательно в этом отношении мнение Берблингера, который считает, что у человека нервные центры межуточного мозга могут легко выпасть без того, чтобы это повело к церебральной форме фрелиховского симптомокомплекса, если только сохранилась ткань гипофиза. В то же время в другой статье, описывая случай комбинации этих двух синдромов с изменением межуточного мозга и сохранением железистой части придатка, он признает, что гипофизарный генез diabetes insipidus отнюдь не является совершенно установленным. Признавая за гипофизом превалирующую и определяющую роль, он все-таки думает, что межуточный мозг и гипофиз представляют функционально связанную систему.

Если стать на точку зрения авторов, считающих, что секрет из железистой части гипофиза проникает в нервную, где преформируется, а затем по лимфатическим путям идет в межуточный мозг, то причину возникновения этих синдромов можно искать в преграждении опухолью пути секрета и уничтожении областей воздействия.

С другой стороны, опыты Камюс и Руси, Бейли-Бремера, наблюдения Ашера и Лешке позволяют с большой настойчивостью остановить внимание на имеющемся в данном случае полном уничтожении значительной части вегетативных центров.

В конце концов, кажущаяся противоположность мнений часто возникает потому, что на секционном материале трудно бывает определить количественно функциональную убыль гипофиза, а по изменениям ганглиозных клеток и путей regiae subthalamiconis измерить степень нарушения деятельности этой области.

БОЛЕЗНЬ СИММОНДСА

Классические формы этого заболевания дают картину резко выраженной кахексии и преждевременного постарения. Волосы на лобке и подмышками выпадают, кожа атрофируется, выпадают зубы. При микроскопическом исследовании обнаруживается уменьшение объема и исчезновение соединительнотканных пучков ее поверхностных слоев, атрофия волосяных луковиц и утолщение стенок мелких артерий. Со стороны внутренних органов отмечается резкое их уменьшение (микроспланхния), причем клетки их уменьшаются, содержат порядочное количество липофусцина (печень, миокард) при небольшом разрастании интерстициальной соединительной ткани. Слизистая оболочка желудка и кишок сглажена, блестяща, утончена, с атрофирующимися железами и элементами мейснеровского и ауэрбаховского сплетений. В извитых канальцах почки наблюдается гидропическое перерождение (Могильницкий) и разрастание межуточной соединительной ткани. В простате и яичниках—уменьшение железистых пузырьков и разрастание межуточной соединительной ткани. В надпочечниках отмечают некоторую атрофию клеток коры со значительно выраженной делипоидизацией, главным образом фасцикулярного слоя. Причиной этого заболевания вначале принято было считать склероз и полную атрофию гипофиза, почему оно и носило название гипофизарной кахексии. Опубликованы были случаи разрушения органа туберкулезом, сифилисом и атрофии на почве эмболии.

Однако были описаны случаи с небольшими изменениями придатка мозга и даже с полным их отсутствием. В двух случаях этого заболевания—у подростка 15 лет и у молодого человека 20 лет—Могильницкий при сравнительной и полной (во 2-м случае) интактности гипофиза обнаружил значительные изменения в межуточном мозгу. В первом случае у мальчика 15 лет была констатирована клинически и паталогоанатомически резко прогрессирующая кахексия с атрофией всех внутренних органов и с раком интермедиальной части гипофиза, разрушившим последнюю (передняя доля почти не изменена). В межуточном мозгу опухоль занимает pars tuberalis, гипофизарную ножку, затем прорастает в межуточной мозг, совершенно разрушая tuber cinereum, проникает в III желудочек; последний сильно расширен (рис. 281). Эпендимальные клетки уплощены. Спереди опухоль достигает перекреста зрительных нервов, совершенно уничтожая n. tuberis, n. supraopticum, сзади распространена до corpora mammilaria включительно, разрушая nn. mammillo-infundibularem и pallido-infundibularem. Отдельные ее узлы расположены периваскулярно и локализуются в стенках III желудочка. Одним из узлов почти совершенно уничтожен правый n. paraventricularis. Левое ядро резко атрофировано вследствие водянки III желудочка. В области средней спайки gl. pallidus и putamen несколько мелких узелков.

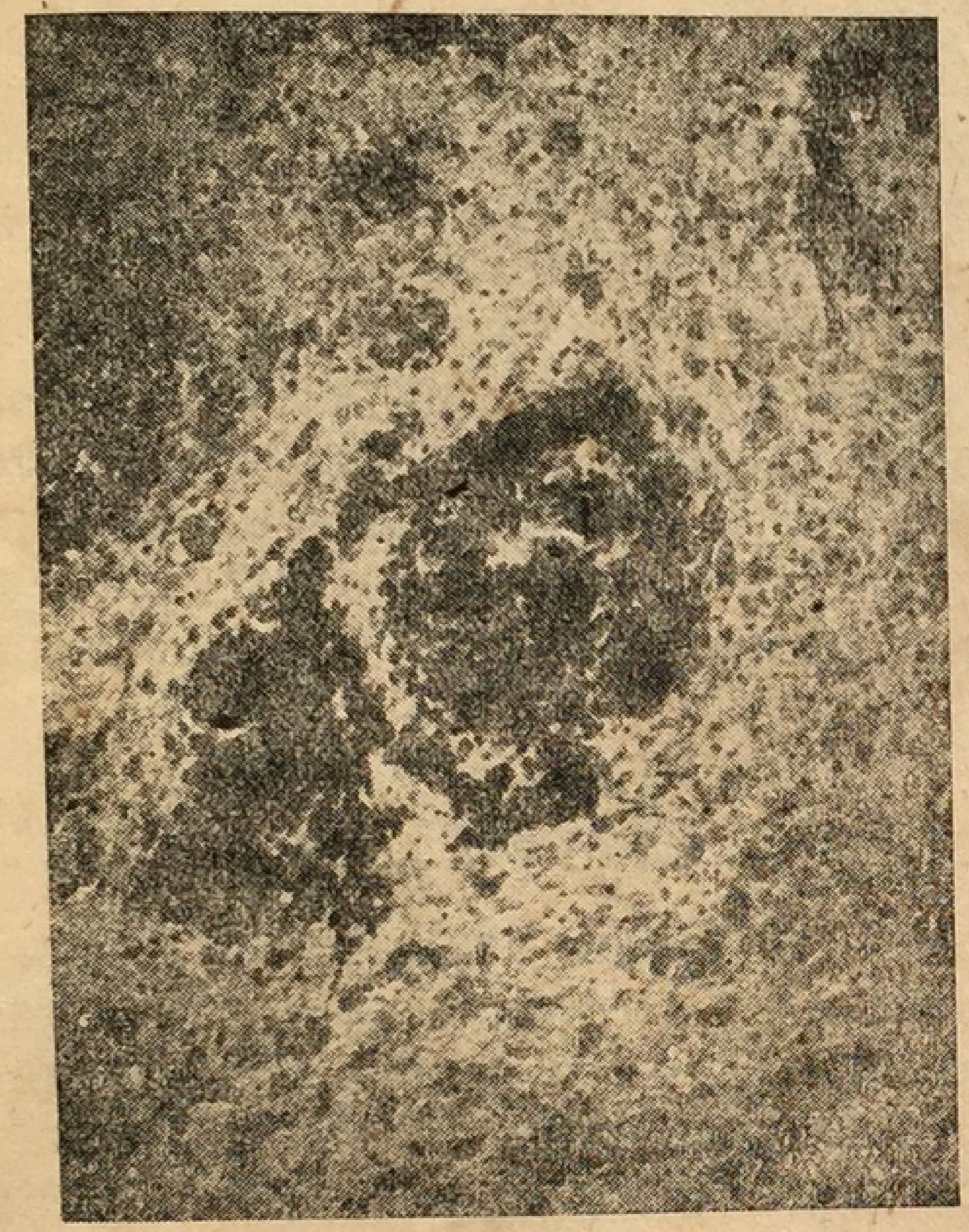


Рис. 281. Рак интермедиальной части гипофиза, инфильтрирующий межуточный мозг.

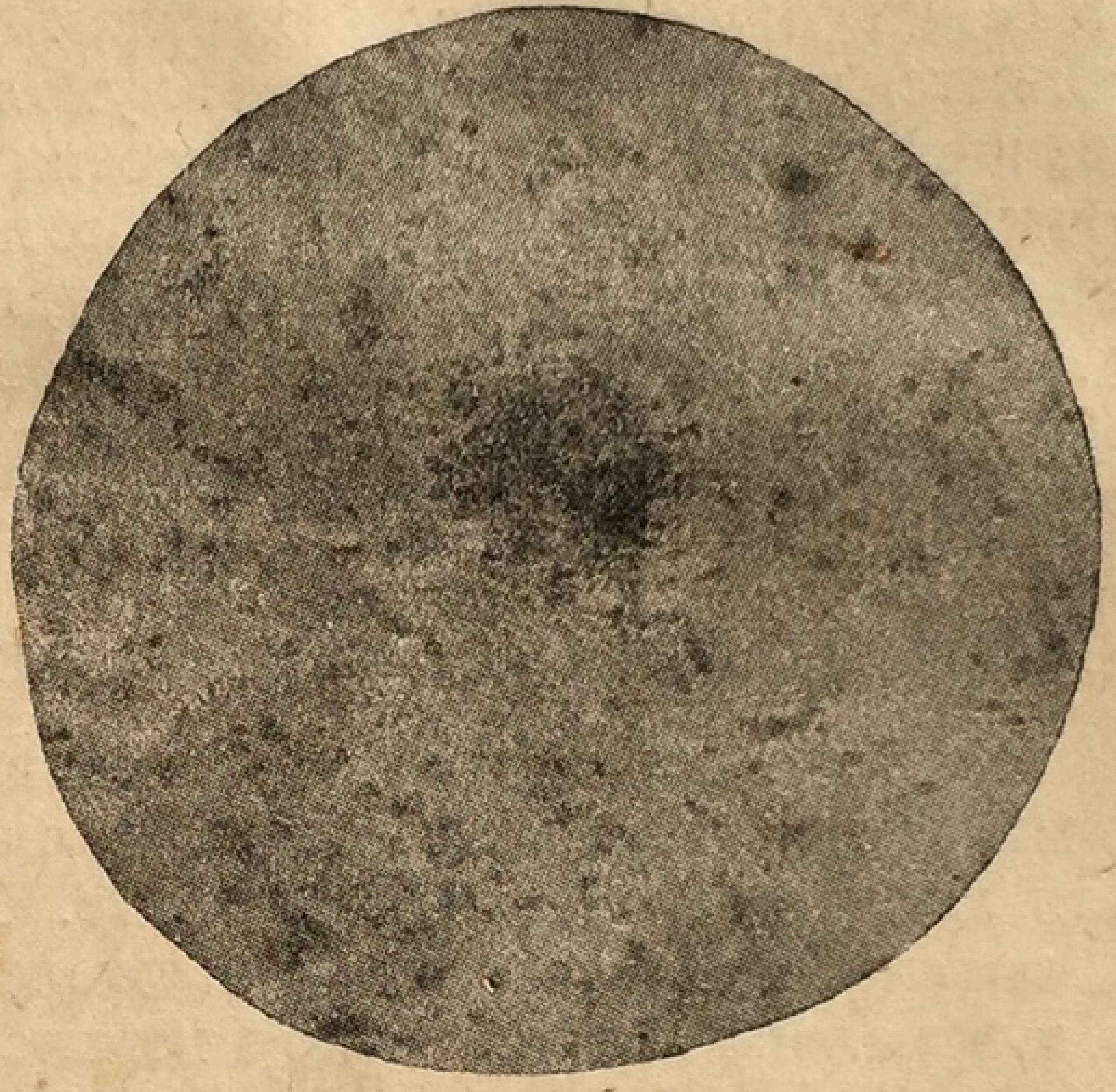


Рис. 282. Endoarteriitis obliterans в межуточном мозгу.

Во втором случае (мужчина 20 лет) при неповрежденном гипофизе обнаружено в различных местах regionis subthalamicae значительное количество кист, связанных с сифилитическим процессом в сосудах этой области в форме гнездной и диффузной мелкоклеточной гуммозной инфильтрации и с разрастанием, и гиалинизацией соединительной ткани, а также с продуктивным воспалением сосудистых стенок (endoarteriitis и endophlebitis obliterans) (рис. 282) с последующей атрофией ядер (nn. supraoptici, paraventriculari и periventriculari), с атрофическим и деструктивным сужением их клеток. При окраске по Шульце отмечаются разрежение и распад нервных волокон различных ассоциативных путей, в том числе tractus hypophyseo-supraopticus.

Таким образом, симмондсовский симптомокомплекс может возникать как при повреждении гипофиза, так и межуточного мозга.

ГИПОФИЗАРНЫЙ КАРЛИКОВЫЙ РОСТ

Связь карликового роста с повреждением гипофиза впервые была обнаружена Эрдгеймом. В большинстве случаев была констатирована плоскоклеточная опухоль, образующаяся из эпителиальных элементов зародышевого хода гипофиза. Иногда атрофия последнего обусловливается эмболией с некрозом или же сифилитической гуммозной инфильтрацией с последующим рубцеванием. Со стороны половых желез обнаружена гипоплазия, если придаток мозга был поврежден в раннем детстве, или явления атрофии, если нарушение функции гипофиза наступило в более позднем возрасте, когда половые железы достигли некоторого развития. В костях отсутствует присущее детям интенсивное эндохондральное окостенение. Образование костей очень вяло или совсем ликвидируется. Новообразованная кость отделяется костяной пластинкой от хряща. Обычно имеет место и уменьшение внутренних органов.

АКРОМЕГАЛИЯ

Наиболее характерные патологоанатомические изменения при акромегалии обнаружены в гипофизе Пьер Мари, Маринеско. Бенда описал строение опухолей этой железы. Симптомокомплекс акромегалии появляется только тогда, когда опухоль передней части гипофиза состоит из эозинофильных клеток и построена по типу аденомы. Иногда последняя с течением времени дает злокачественную картину. Одновременно с гипертрофией отдельных частей тела, лица и языка наблюдается splanchomegalia: увеличение размеров внутренних органов—печени, селезенки, желудка, кишок, почек, надпочечника, головного мозга и периферических нервов.

МАКРОГЕНИТОСОМИЯ (MACROGENITOSOMIA, PUBERTAS PRAECOX)

Пеллици предложил это название для синдрома преждевременного физического и полового развития при нормальном или даже пониженном для данного возраста интеллекте. Установлена связь этого заболевания с поражением шишковидной железы, надпочечников, половых желез и центральной вегетативной нервной системы. В надпочечниках констатированы были гипернефромы и гиперплазия коркового вещества; в половых железах—саркомы и раки. В некоторых случаях при полном отсутствии поражения эндокринных желез обнаружены изменения в regio subthalamica в форме энцефалита и гидроцефалии (Шефер) или опухоли мозга (эпендимомы) (Гревинг, Лермит и др.).

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Абдергальдена реакция 309
Аддисонова болезнь 203, 438
— — диагноз, 441
— — изменения вегетативной нервной системы 610
— — — кожи 610
— — — лимфатического аппарата 610
— — — надпочечников 609
— — — слизистых оболочек 610
— — — солнечного сплетения 611
— — лечение 442
— — облучение надпочечников 589
— — патогенез 440
— — патологическая анатомия 609
— — симптоматология 438
— — типы 439
— — этиология 612
Аденилфосфат 256
Аденозин 256
Адреналин 85, 205, 236, 556
— действие 206, 557
— — на жиро-углеводный обмен 275
— — — минеральный обмен 299
— — — нервную систему 207
— — — обмен 208
— — — сердце 558
— испытание биологическое 559
— определение в крови 209
— показание к применению 561
— способы применения 561
— химия 236
Адреналон 236
Адреналотропный гормон 235
Адреностерин 236
Акромегалия 191, 407
— диагноз 413
— изменения эндокринного аппарата 411
— лечение 414
— патогенез 407
— патологическая анатомия 621
— прогноз 414
— симптоматология 408
— симптомы начальные 412
— формы клинические 412
Акромегалоидизм 412
Аллена и Дойзи тест 134
Аменорея, рентгенотерапия 588
Аминокислоты, дезаминирование 287
Ангиотрофин 573
Андрогиноидизм 446, 493
Андростерон 161, 242, 571
Антианемические препараты 571
— — контроль биологический 572
Антигормоны 202, 253, 626
Антидиуретическое вещество 194
Антистимулин 202
Анэнцефалия 69
Appendix testis 101
Arteria spermatica interna 145
— suprarenalis inferior 77
— — media 77
— — superior 77
— thyreoidea ima 14
— — inferior 13
— — superior 13
Аскорбиновая кислота 210
Asthma thymicum 407
Ацетилхолин 255
Ацетонурия 478
Ацидоз 476

Б

Базедова болезнь 317
— — диагноз 328
— — диета 333
— — изменения гипофиза 609
— — — кожи 322, 609
— — — надпочечников 609
— — — обмена веществ 323
— — — поджелудочной железы 609
— — — сердца 609
— — — симпатического нерва 606
— — — скелета 322
— — — центральной нервной системы 607
— — — щитовидной железы 604
— — — эндокринной системы 323
— — история 317
— — лечение 328
— — — оперативное 329
— — облучение зобной железы 583
— — определение 317
— — патогенез 317
— — патологическая анатомия 604
— — причины предрасполагающие 317
— — — смерти больных 609
— — прогноз 328
— — рентгенотерапия 330, 579
— — — влияние на основной обмен 581
— — — — — течение 581
— — — дозировка 583
— — — механизм действия 580
— — симптоматология 319
— — симптомы начальные 324
— — — со стороны желудочно-кишечного канала 322
— — — — — сосудистой системы 321
— — теории возникновения 317
— — терминология 323

Базедова болезнь, течение 324
— — у детей 326
— — — — течение 326
— — — — этиология 326
— — форма вторичная 323
— — — первичная 323
— — формы клинические 323
— — этиология 317, 605
Баракер—Симонса болезнь 500
Бензоат дигидроксиформы 566
Беременности клетки гипофиза 61
Беременность, гормон 244
— изменения гипофиза 61
— ложная 129
Беременные, тетания 401
Бульбоуретральные железы 144
Bursa ovarica 103

В

Вазопрессин 194
Vas deferens 97, 101
Вейса симптом 395
Великаны 417
Vena (ae) renalis sinistra 78
— suprarenalis 77
— thyreoideae inferiores 14
— — mediae 14
— — superior 14
Vesicula (ae) prostatica 101
— seminalis 97
Вигуру симптом 322
Вирилизм 446, 493
Витамины, влияние на эндокринный аппарат 225
— и гормоны 257
— лечение ими 527
Влагалище 97
Влагалище, изменения циклические 120, 122, 564
— — — менструальная фаза 122
— — — предменструальная фаза 123
— — — пролиферативная фаза 123
— — — у животных 127
— — — фаза зрелого фолликула 122
— слизистая оболочка, слои 121
Влагалищные матки 120, 122, 127, 564
Вольфов канал 100
Вольфово тело 97, 100

Г

Галактоза 274
Галлера сеть 144
Ganglion cervicale inferius 14
— — medium 14
— — superius 14
Гассаля тельца 43
Гастрокрин 572
Гепатокрин 572
Гермафродитизм боковой 150
— двусторонний 150
— истинный 150
— односторонний 150
Герринга тельца 66
Гетеротрансплантация 176
Гигантизм 416
Гигантизм, диагноз 420
Гигантизм, лечение 420
— парциальный 420
— — этиология 420
— половинный 420
— прогноз 420
Гидатида 101
Hilus ovarii 102
Гинекомастия 493
— диагноз 496
— классификация 493
— лечение 496
— прогноз 496
Гипергликемия 473
Гиперпроланизация 59
Гипертимизация 46
Гипертиреозы 317
Гипертиреоидизм, влияние рентгеновских лучей 582
— переход в гипотиреоидизм под влиянием рентгеновских лучей 582
Гипогенитализм 451
Гипогликемия 473
Гипоглицистия 473
Гипотиреозы 334
Гипофамин α 233
Гипофамин β 233
Гипофиз 47
Гипофиз, анатомия 47
— аномалии развития 69
— вес 47
— гипоплазии 70
— гормоны 201
— действие на лактацию 197
— — — околощитовидные железы 198
— — — сахарный обмен 198
— — — секрецию мочи 197
— — — щитовидную железу 198
— — рентгеновских лучей 584
— дистопии 70
— добавочный 70
— доля задняя 49
— — — амины 534
— — — влияние на водный обмен 294
— — — — — жировой обмен 280
— — — — — минеральный обмен 297
— — — — — углеводный обмен 279
— — — гормоны, химия 232
— — — действующие вещества 193
— — — препарат стандартный 535
— — — препараты 532
— — — — гистамин 536
— — — — действие 532
— — — — — на бронхи 533
— — — — — — водный обмен 533
— — — — — — кишечник 533
— — — — — — кровеносные сосуды 533
Гипофиз доля задняя, препараты, действие на матку 532
— — — — единица действия 535
— — — — испытание на матке 536
— — — — определение антидиуретического действия 537
— — — — показания к применению 537
— — — — применение 537
— доля нервная 50, 69
— доля передняя 49
— — — влияние на жировой обмен 280

Гипофиз доля задняя, влияние на углеводный обмен 280
— — — гипертрофия 599
— — — гиперфункция 58
— — — гипофункция 58
— — — гормоны, химия 233
— — — изменения после кастрации 59
— — — клетки базофильные 55
— — — — главные 55
— — — оксифильные 55
— — — препараты 538
— — — секреция 58
— — — связь с поджелудочной железой 63
— — — строение гистологическое 54
— доля промежуточная 50, 65
— — — клетки опорные 66
— — — — поддерживающие 66
— — — коллоид 66
— — — секреция 66
— железистая часть 50
— заболевания 407
— изменения во время течки 61
— — при беременности 61
— — — половых циклах 61
— иннервация 51
— infundibulum 48
— кровоснабжение 50
— опухоли 599
— — рентгенотерапия 584
— — — результаты 585
— — — техника 585
— pars glandularis 50
— pars tuberalis 50
— патологическая анатомия 598
— перерождение старческое 71
— пороки развития 598
— препараты 532
— развитие 51
— размеры 48
— расстройства кровообращения 599
— реакция воспалительная 599
— роль в функции полового аппарата 163
— связь с надпочечниками 198
— секреция, изменения морфологические 58
— сексгормон 541
— сифилис 599
— содержание брома 193
— сосуды кровеносные 50
— — лимфатические 51
— строение гистологическое 54
— туберальная часть 50, 64
— туберкулез 599
— удаление 191
— физиология 191
— цисты 70
Гипофизарно-нервные дистрофии 421
— субталамические синдромы, патологическая анатомия 616
Гипофизарное ожирение, патологическая анатомия 617
Гипофизарный карликовый рост 426
— — — диагноз 429
— — — лечение 430
— — — патологическая анатомия 620
— — — прогноз 430
— — — симптомы 426
— — — течение 428
Hypophysis pharyngei 52
— cerebri 47
Гиппулин 240
Гирсутизм 87, 444
Гистамин 255
Glandula (ae) parathyreoidea 31
— pinealis 71
— suprarenalis 76
— thymus 40
— thyreoidea 11
Гликоген 283
Глыбчатые клетки 564
Глюкагон 556
Глюкоза 274
Гольджи сетчатый аппарат клеток щитовидной железы 22
Гомойотрансплантация 176
Гонадостимулирующий экстракт 578
Гонадотропные начала 60
Гонадотропный гормон 196, 234, 538
Гонады половые 97
Гормозоны 174
Гормон адреналотропный 235
— гонадотропный 196, 234, 538
— диабетогенный 458
— желтого тела, химия 244
— жирового обмена 64, 235
— жирорегулирующий 458
— инсулиногенный 458
— контринсулярный 199
— кортикотропный 87, 235
— коры надпочечников 235
— лактогенный 235
— лактации 197
— меланофорный 68, 233
— мозгового слоя надпочечников 236
— овариальный 563
— околощитовидной железы, химия 232
— панкреотропный 64, 458
— паратиреоидный 542
— паратиреоидный, действие 543
— паращитовидных желез 186
— половой женский, химия 239
— — мужской 158
— — — действие 570
— — — субстрат морфологический 162
— — — химия 242
— роста 62, 234, 542
— сердца 573
— течки 564
— — действие 565
— — — антимаскулиновое 565
— — единица действия 566
— тиреотропный 26, 235, 278, 542
— углеводного обмена 235
— щитовидной железы, влияние на обмен 277
— — — химия 231
— эритрофорный 233
Гормональные препараты 228, 519
— — получение 228
Гормоны 174, 226
— активаторы 252
— — неспецифические 252
— активация 252
— взаимозависимость 228
— выделение 249
— генез 245

Гормоны гипофиза 201
— действие потенцированное 253
— задней доли гипофиза, химия 232
— и витамины 257
— мочи 249
— образование, стадии 248
— определение в крови 271
— — — моче 271
— передней доли гипофиза, химия 233
— плацентарные 245
— поджелудочной железы, химия 237
— половые 96
— — химия 239
— полученные из сырья, оценка метода 250
— понятие, история 227
— равнонаправленные, множественность 248
— синергизм 253
— специфичность функциональная 227
— судьба 248
— тип аминокислотный 246
— — липоидный 245
— — полипептидный 246
— типы 245
— тканевые 174, 254
— характеристика 172
— химия 226, 230
— химически индивидуальные клиническая ценность 249
Гоффмана симптом 396
Граафов пузырек 105
Гравидан 264, 577
Гравиданотерапия 577
Гребневый тест 160
Грефе признак 320
Грудные железы, влияние желез внутренней секреции 495
— — внутренняя секреция 494

Д

Дальрамптеля—Штельвага симптом 320
Дезиодтироксин 231
Децидуальные клетки 115
Диабет бронзовый 483
— гипофизарный 214
— нервный 482
— несахарный 71, 434
— — диагноз 435
— — лечение 436
— — патологическая анатомия 618
— — прогноз 435
— — симптоматология 435
— — формы 434
— печеночный 483
— почечный 483
— сахарный 211, 466
— — ацидоз 477
— — гликозурия 476
— — действие инсулина 282
— — диета 484
— — жирный 480
— — изменения крови 479
— — — поджелудочной железы 472
— — история 467
— — клиника 479
— — лечение 484
— — — инсулином 487
Диабет сахарный, лечение курортное 490
— — наследственность 471
— — облучение поджелудочной железы 590
— — обмен азотистый, нарушения 479
— — осложнения 484
— — патогенез 468
— — патологическая анатомия 473, 613
— — полидипсия 476
— — полиурия 476
— — полифагия 476
— — причина смерти 616
— — профилактика 490
— — распространение 469
— — роль инфекции 472
— — симптоматология 473
— — скрытый 480
— — смертность 470
— — течение 480
— — фагомания 476
— — физиотерапия 490
— — худой 480
— — этиология 469
— травматический 482
— щитовидный 483
Диабетогенный гормон 458
Диагностика функциональная в эндокринологии 308
Диатез спазмофильный 399
Дигидрофолликулин 240
Дииодтирозин 21, 178, 232
Дистрофия жировая 71
Dystrophia adiposo-genitalis 421
— — — hypophysaria 413
— — — диагноз 425
— — лечение 426
— — патогенез 425
— — патологическая анатомия 617
— — прогноз 426
— — симптомы 422
— — — начальные 424
— — этиология 424
— maranto-genitalis 430
— — диагноз 433
— — клиническая картина 430
— — лечение 433
— — прогноз 434
— — симптомы 431
Дистрофии гипофизарнонервные 421
Диэструс 125
Ductus deferens 144
— pharyngobronchialis 41
— thyreoglossus 15
Дыхательный коэфициент 266

Е

Евнухоидизм 425, 448
— диагноз 450
— изменения патологоанатомические 450
— картина клиническая 450
— лечение 451
— поздний 449
— течение 451
Евнухоидизм, этиология 449
Еллинека симптом 322
Epididymus 97, 101, 144
Epiphisis cerebri 71
Epoophoron 101

Ж

Железы внутренней секреции, активация 252
— — — корреляция 228
Желтое тело 110, 218
— — гормон 219, 244
— — — химия 244
— — препараты 567
— — — действие 568
— — — единица действия 569
— — стадии развития 110
Желудок, препараты 571
Женский половой гормон, химия 239
Жировая дистрофия 71
Жировой гормон 64
— обмен, регуляция гормональная 272

З

Заднепроходный синус 101
Зернистая зона 108
Зоб висячий 377
— выскакивающий 377
— диффузный 594
— — коллоидный 594
— — паренхиматозный 594
— загрудинный 377
— кольцевой 377
— консистенция 376
— локализация 377
— нодозный 595
— осложнения 382
— патологическая анатомия 592
— перерождение злокачественное 382
— погружающийся 377
— Риделя 382
— формы 374
— эндемический 347
— — борьба 383
— — история 347
— — классификация 593
— — клиника 373
— — лечение 387
— — — диететическое 389
— — — иодом 387
— — — препаратами щитовидной железы 388
— — — хирургическое 389
— — методы исследования больных 381
— — наследственность 353
— — определение 347
— — патогенез 351
— — патологическая анатомия 592
— — профилактика 383
— — профилактика иодная 384
— — распространение 349
— — роль возраста 352
— — — генетических факторов 353
— — — инфекционно токсических факторов 365
— — — иодной недостаточности 355
— — — кальция 369
— — — пола 352
— — симптомы 377
— — этиология 351
Зобная железа 40
Зобная железа анатомия 40
— — атрофия патологическая 591
— — влияние на минеральный обмен 299
— — — рентгеновских лучей 583
— — гиперплазия 591
— — — рентгенотерапия 584
— — — — техника 584
— — гистофизиология 43
— — заболевания 405
— — — рентгенотерапия 583
— — значение функциональное 44
— — инволюция 44
— — нервы 41
— — облучение при базедовой болезни 583
— — — при псориазе 584
— — — — Status thymico-lymphaticus 584
— — опухоли 592
— — патологическая анатомия 591
— — развитие 41
— — реакция на инфекционные заболевания 44
— — роль в известковом обмене 305
— — секреция, изменения морфологические 45
— — сосуды кровеносные 40
— — — лимфатические 40
— — структура гистологическая 41
— — туберкулез 592
— — удаление 45, 189
— — физиология 189
Zona fasciculata 82
— glomerulosa 82
— granulosa 108
— pellucida 107
— reticularis 82

И

Idiotia thymopriva 189
Идиотизм 71
Инсулин 94, 213, 238, 549
— влияние на водный обмен 294
— — — минеральный обмен 299
— — — углеводный обмен 282
— действие 549
— единица действия 554
— кристаллический 238
— оценка биологическая 551
— передозировка 556
— показания к применению 556
— применение 555
— расчет активности 552
— стандартизация 552
— стойкость 551, 555
Инсулиногенное вещество 281
Инсулиногенный гормон 458
Интермедин 194, 233
Интерренализм 445
Интерренин 86
Интерстициальная железа семенника 149, 162
Интерфолликулярные эпителиальные клетки 18
Инфантилизм 491
— общий 491
— частичный 491
Infundibulum 50

Иод, содержание в природе 356
— — — щитовидной железе 21
Иодотирин 178, 231
Иодтиреоглобулин 178, 231
Истмус щитовидной железы 11
Истощение эндокринное 498
— — лечение 499

К

Калликреин 239, 573
Кальций 299
Canalis craniopharyngeus 53
Карликовый рост 71
— — гипофизарный 344
— — группы 429
Кастрация 216
— гипофизарная 588
— изменения гипофиза 59
Катепсин 285
Cachexia hypophysaria 430
— hypophysepriva 191
— strumipriva 177, 340
Cachexia thymopriva 189
Cachexia thyreopriva 170, 340
Кетогидроксиэстрин 240
Кетоновые тела 273, 477
Кетооксиформ 566
Клетки базофильные гипофиза 55
— беременности 61
— главные гипофиза 55
— глыбчатые 564
— интерстициальные 98
— кастрации 59
— оксифильные гипофиза 55
Климактерий, явления выпадения, рентгенотерапия 588
Клоака 101
Кожная доза рентгеновских лучей 583
Коллипа гормон 186, 232
Коллоид околощитовидных желез 35
— щитовидной железы 17, 21
— — — окрашиваемость 23
Кома диабетическая 212, 477
Конституция гипопластическая 406
Контринсулярный гормон 64, 199
Corona radiata 108
Corpora fibrosa atretica 113
Корпорин 244
Corpus albicans 111
— atreticum 112
— luteum gravidationis 111
— — menstruationis 111
Кортикамин 211
Кортикотропный гормон 87, 235
Кортин 86, 210, 235, 562
— действие 562
— единица действия 562
— испытание биологическое 562
— показания к применению 563
Кости, ломкость идиопатическая 513
— — — картина клиническая 514
— — — лечение 515
— — — патогенез 514
— — — прогноз 515
Костные эндокринопатии 500
Кретинизм 347
— спорадический 341
Кринотропные вещества 252
Крипторхизм 151
Кровообращение перекрестное 176
Кровяные точки 166, 541
Cumulus oophorus 107
Купера железы 144
Кэшинга болезнь 416

Л

Лактация 220
— влияние гипофиза 197
— гормон 197
Лактогенный гормон 235
Лангерганса островки 90
Ларингоспазм 395, 399
Леве цитологический тест 158
Лецитин 256
Ligamentum ovarii proprium 103
Лизатотерапия 259, 575
Лизаты 258, 575
— дозировка 575
— механизм действия 260
— показания к применению 575
— применение 575
— теория действия 258
Liquor canaliculi 148
— folliculi 107
Lipodystrophia progressiva cephalo-thoracica 500
Липоитрин 200, 235, 542
Лучистый венец 108
Лютеин 110, 142
Лютеинизирующее вещество 167
— начало 234
Лютеостерон 244, 569

М

Macrogenitosomia praecox 74
— — патологическая анатомия 621
Манойлова реакция 309
Матка 97, 114
— железы 114
— изменения циклические 116
— кровоснабжение 116
— нервы 116
— рудимент 101
— сосуды кровеносные 116
— — лимфатические 116
Маточные кровотечения, рентгенотерапия 587
Матронизм 444
Мебиуса симптом 320
Mediastinum testis 143
Мезонефрос 100
Меланодермия 441
Меланофорный гормон 68
Меноррагии рентгенотерапия 586
Менструальный цикл 116
Метанефрос 100
Метаэструс 124
Метроррагия 118
— рентгенотерапия 586
Метью кристаллиты 149
Микседема 334
— взрослых 334
— — диагностика 338
— — изменения патологоанатомические 340

Микседема взрослых, лечение 340
— — патогенез 334
— — симптоматология 335
— — этиология 334
— врожденная 341
— — диагностика 343
— — симптомы 343
— детская 341
— — симптоматология 342
— лечение 345
— послеоперационная 177, 340
— — диагноз 341
— — прогноз 341
Минеральный обмен, влияние адреналина 299
Миоль 573
— рентгенотерапия 586
Миометрий 115
Митохондрии клеток щитовидной железы 22
Мозговые тяжи 104
Монголизм 344
Монолизатная терапия 575
Моноцикличные животные 124
Моноэстральные животные 124
Mors thymica 406, 591
Моча, гормоны в ней 249
Мочеиспускательный канал 97
Мочеполовой синус 101
Мочеточник первичный 100
Мошонка 143
Мужской половой гормон, действие 570
— — — химия 242
Мышиная единица 196
Мэрриана вещество 248
Мюллеров канал 100
Мякотные тяжи 98

Н

Нагрузки гормональные 271
— пищевые 271
Надпочечники 76
— аденома 603
— анатомия 76
— аплазия 89
— атрофия 602
— вес 76
— влияние острых инфекций 89
— гипернефрома 603
— гипоплазия 602
— гистофизиология 85
— действие рентгеновских лучей 589
— дистопия 89
— изменения при аддисоновой болезни 609
— — — инфекциях 603
— иннервация 78
— заболевания 438
— капсула 76
— — жировая 76
— корковое вещество 76
— — — гормон, химия 235
— — — зона клубочковая 82
— — — — пучковая 82
— — — — сетчатая 82
— — — клетки светлые 83
— — — — темные 83
— — — опухоли 443
Надпочечники корковое вещество пересадка 442
— — — развитие 79
— кровоизлияния 90
— кровоснабжение 77
— мозговое вещество 76
— — — гормон, химия 236
— — — клетки хромафиновые 84
— — — опухоли 443
— — — структура гистологическая 84
— облучение при аддисоновой болезни 589
— опухоли 603
— патологическая анатомия 602
— препараты 556
— развитие 79
— размеры 76
— расстройства кровообращения 602
— секреция, изменения морфологические 86
— сифилис 603
— сосуды кровеносные 77
— — лимфатические 78
— структура гистологическая 82
— туберкулез 603
— удаление 85, 204
— физиология 203
— функция усиленная 442
— hilus 76
— хромафиновая ткань 77
Нанизм гипофизарный 426
Nanosomia hypophysaria 344
Nervus laryngeus superius 15
— thyreoideus 15
Нефротомы 99
Новооварикрин 567

О

Обмен, влияние щитовидной железы 277
— — эндокринных факторов 265
— методы изучения 265
— межуточный 267
— методы изучения 268
— регуляция гормональная 272
— белковый, влияние щитовидной железы 288
— — регуляция гормональная 284
— водный 290
— — влияние задней доли гипофиза 294
— — — инсулина 294
— — — щитовидной железы 292
— — регуляция гормональная 292
— жировой, влияние адреналина 275
— — — задней доли гипофиза 280
— — — передней доли гипофиза 280
— — гормон 235
— — регуляция гормональная 272
— кальция, влияние зобной железы 305
— — — паращитовидных желез 301
— — регуляция гормональная 301
— минеральный 295
— — влияние задней доли гипофиза 297
— — — зобной железы 299
— — — инсулина 299
— — — щитовидной железы 298
— — регуляция гормональная 297
— основной 266

Обмен основной, исследование 310
— углеводный, влияние адреналина 275
— — влияние задней доли гипофиза 279
— — — инсулина 282
— — — передней доли гипофиза 280
— — гормон 235
— — исследование 310
— — регуляция гормональная 272
Ovaria 102
Овариальный гормон 563
Овариолизат 575
Oviductus 114
Овогонии 104
Овоциты 105, 107
Ovula Nabothi 115
Овуляция 109
Ожирение водно-солевое 463
— гипофизарное 460
— — патологическая анатомия 617
— гипофизарно-мозгово-периферическое 463
— конституциональное 463
— панкреатогенное 462
— пинеальное 462
— половое 460
— тиреогенное 460
— эндогенное 456
— — клиника 459
— — лечение 464
— — режим 465
— — рентгенотерапия 465
— — физиотерапия 465
— — формы 459
— — церебральное 464
— — этиология 456
Околощитовидные железы 31
— — анатомия 31
Околощитовидные железы, верхняя пара 32
— — влияние на обмен кальция 186, 301
— — гиперплазия 37
— — гиперфункция 36
— — гипофункция 35
— — гормон 186
— — — химия 232
— — добавочные 31, 33
— — заболевания 391
— — изменения дегенеративные 39
— — — при секреции 35
— — иннервация 32, 189
— — коллоид 35
— — кровоснабжение 32
— — нижняя пара 32
— — патологическая анатомия 598
— — перерождение жировое 39
— — — коллоидное 39
— — пересадка 404
— — препараты 542
— — — действие 543
— — — единица действия 544
— — — показания к применению 546
— — развитие 32
— — реакция воспалительная 38
— — сосуды кровеносные 32
— — — лимфатические 32
— — структура гистологическая 33
— — удаление 183
— — физиология 182
Околощитовидные железы, функция, влияние различных факторов 36
Окситоцин 67, 194
Омоложение облучением яичек 589
— экспериментальное 157
Орастин 67
Органопрепараты, идиосинкразия 525
— классификация 529
— с неустановленным действием 574
— характеристика 518
Органотерапия 228, 518
Органы изолированные 176, 270
Osteogenesis imperfecta 513
Остеодистрофия деформирующая 507
— — диагноз 510
— — лечение 510
— — патогенез 509
— — патологическая анатомия 507
— — симптомы 508
— — течение 509
— — этиология 509
— паратиреоидная 500
— — диагноз 506
— — изменения костей 502
— — — околощитовидных желез 501
— — история 501
— — клиника 504
— — лечение 506
— — патологическая анатомия 501
Osteodystrophia fibrosa cystica generalisata 500
— — deformans 507
Остеомаляция 510
— классификация 511
— рентгенотерапия 588
— течение 513
— пуерперальная 511
— — диагноз 513
— — лечение 513
— — патогенез 511
— — симптомы 512
Osteopsathyrosis idiopathica 513
Островки Лангерганса 90, 212
— — гиперфункция 95
— — гипофункция 95
— — гистофизиология 94
— — кровоснабжение 91
— — морфология 90
— — нервы 92
— — развитие 92
— — сосуды лимфатические 92
— — структура гистологическая 93

П

Падутин 573
Pancreas 90
Панкреатоксин 488
Панкреотропный гормон 64, 458
Парабиоз 176
Параганглии 88
Парагормон 404
Параметрий 115
Параструма 502
Паратиреоидная остеодистрофия 500
Паратиреокрин 404, 545
Паратиреотропное начало 235
Паратироидный гормон 542

Паращитовидные железы см. Околощитовидные железы
Паргормоны 255
Parovarium 101
Paroophoron 101
Педжета болезнь 507
Penis 97
Первичнопочечный проток 100
Периструмит 382
Петушиный тест 160
Печень, препараты 572
— — применение 572
Пинеаломы 601
Пинеальная железа 71
— — анатомия 71
— — иннервация 72
— — развитие 72
— — роль эндокринная 74
— — сосуды кровеносные 72
— — структура гистологическая 73
Питоцин 233
Питрессин 233
Питуикрин 532
Питуитарная железа 47
Питуитрин 193, 532
— влияние на жировой обмен 280
— действие 193
— применение 537
Пища, действие специфически-динамическое 266, 311
Плацента, препараты 569
Плацентарные гормоны 245
Plexus suprarenalis 78
Плюригландулярный синдром 497
Поджелудочная железа 90
— — гормоны, химия 237
— — заболевания гормонального аппарата 466
— — облучение при диабете 590
— — островки Лангерганса 90
— — островковая ткань 90
— — препараты 549
— — — действие 549
— — связь с гипофизом 63
— — удаление 211
— — физиология 211
Полилизатная терапия 575
Полицикличные животные 124
Полиэстральные животные 124
Половая железа женская, развитие 98
— — мужская, развитие 98
Половое созревание раннее 452
— — — причины 452
Половой аппарат, влияние фолликулина 137
— — женский, развитие 102
— — мужской 102
— — период диференцировки 97
— — развитие 97
— — роль гипофиза в его функции 163
— — строение 95
Половой бугорок 102
Половой гормон мужской 158, 217
— — — субстрат морфологический 162
Половой цикл 116
— — изменения гипофиза 61
— — короткий 120, 132
— — месячный 119
— — удлиненный 119, 132
Половой член 97
Половые валики 102
— гормоны 96
— железы 95
— — влияние на мозг 216
— — гормоны, химия 239
— — заболевания 446
— — физиология 214
— зачатки 98
— клетки первичные 145
— органы внутренние, развитие 99
— — выводной отдел 97
— — генеративный отдел 96
— — наружные, развитие 101
— признаки вторичные, влияние фолликулина 137
— складки 102
— циклы 217
Порро-Мари болезнь 345
Послеродовой период, тетания 401
Постбронхиальные тельца 16
Постменструальный период 118
Почка вторичная 100
— дефинитивная 100
— первичная 97, 99
Прегнанолон 245
Прегнандиоль 241, 248
Прегормон 251
Предсердия, трепетание при базедовой болезни 321
Предстательная железа 97, 144
— — гипертрофия, рентгенотерапия 589
Предменструальный период 117
Препараты антианемические 571
— — контроль биологический 572
— гормональные 519
— понижающие кровяное давление 572
— — — — показания к применению 573
— — — — проверка действия 573
— против злокачественного малокровия 571
— эндокринные 519
Пресенильная инволюция 496
— — диагноз 497
— — лечение 497
— — прогноз 497
Преспермагиды 146
Придаток яичка 101, 144
Прожестин 142, 244, 568
Прожестрон 244
Пролан 166, 234, 540
— A 59, 167, 234
— B 59, 167, 234
— действие на взрослых самок 170
— — — самцов 171
— — — яичник беременных самок 171
— единица действия 541
— оценка биологическая 541
— показания к применению 542
Пролактин 197, 235
Пронефрос 99
Prostata 97, 144
Проэструс 124
Псевдогермафродитизм 150
Псориаз, облучение зобной железы 584
Пубертатная железа 162, 217
Пучеглазие 320
Пфлюгеровские мешки 104

Р

Ратке карман 51
Регулы 116
Рейнке кристаллы 149
Recessus pinealis 71
Реклингаузена болезнь 189, 500
Релаксин 244, 568
Рентгенография в эндокринологии 307
Рентгенотерапия, кожная доза 583
Rete tessis 144
Риделя зоб 382
Risus sardonicus 395
Рост, гормон 62, 234, 542
— карликовый 71
— — диагноз 429
— — гипофизарный 344, 426
— — — патологическая анатомия 620
Рот рыбий 395
Рука акушера 394

С

Селезенка, облучение при маточных кровотечениях 587
Семенника придаток 101
Семенники 142
Семенные канальцы 98, 145
— — извитые 144
Семенные пузырьки 97, 144
— тяжи 98
Семявыносящий проток 97, 144
— — перевязка 152
— — перерезка 152
Семяпровод 101
Septula testis 143
Сердца гормон 573
Сертоли клетки 145
Симмондса болезнь 430
— — патологическая анатомия 619
Симпатобласты 79
Симпатогонии 79
Sinus urogenitalis 101
Соль иодированная, приготовление 385
Спазмофилия 399
Сперматиды 147
Сперматогенез 145
Сперматогонии 145
Сперматозоиды 147
Сперматоциты I порядка 146
— II порядка 146
Спермин 221, 574
Спермокрин 574
Спермоль 574
Спланхномегалия 409
Splanchnomicria 427
Спонгиоциты 82
Status hypoplasticus 406
— thymico-lymphaticus 45, 406, 591
— — — диагноз 407
— — — облучение зобной железы 584
— thymicus 406
Стерилизация временная 587
— рентгеновская 587
Струма врожденная паренхиматозная 594
— коллоидная узловатая 597
— паренхиматозная детей 594
Струмит 382
Супраренин 236
Супрарено-генитальный синдром 444

Т

Теелин 240
Теелол 240
Theca folliculi 107, 108
Тельца Герринга 66
Тестостерон 243
Терапия заместительная 226, 520
— монолизатная 575
— полилизатная 575
Testes 142
Тестолизат 575
Тетания 35, 183
— вегетативная нервная система 396
— диагноз 402
— диета 405
— желудочно-кишечная форма 401
— история 391
— кровь 397
— — биохимия 397
— — содержание кальция 397
— лечение 403
— обмен 398
— патогенез 392
— предсказание 402
— психика 397
— симптоматология 393
— судороги 394
— формы клинические 398
— беременных 401
— детская 399
— — лечение 405
— идиопатическая 400
— инспираторная 400
— паратиреопривная 398
— послеродового периода 401
— при инфекционных болезнях 401
— — отравлениях 401
Течка 124, 125
— изменения гипофиза 61
Тимико-лимфатическая конституция 189
Тимокресцин 47
Тимома 592
Thymus persistens 189
Thyreodystopia 341
Тиреоидит 592
Thyreoiditis parasitaria 314
Thyreoiditis simplex 592
Тиреоидэктомия, влияние на гипофиз 63
Тиреокрин 346
Тиреолизат 576
Thyreoplasia 341
Тиреотропный гормон 26, 235, 278, 542
Тироксин 21, 178, 231, 546
— действие на обмен 180
— строение 546
Тиронин 231
Тонефин 67
Трансдегидро-андростерон 243
Трансплантация аутопластическая 176
Тригидроксиэстрин 240
Трубы 97, 103, 114
Труссо симптом 395
Tubae uterinae 103, 114
Tunica albuginea testiculi 143
Тяжи мозговые 104
— мякотные 98

У

Углеводный обмен, регуляция гормональная 272
Ультимобронхиальные тельца 16
Urethra 97
Урогормон 264
Uterus masculinus 101

Ф

Фегтлина, единица действия 535
Феминизм 492
— общий 492
— частичный 492
Фимбрии труб 103
Fissura intraglandularis 50
Фистулы сосудистые 270
Фистульный метод изучения обмена 270
Фолликулин 134, 138, 219, 567
— действие 141
— — на вторичные половые признаки 137
— — — половой аппарат 137
— — — слизистую оболочку матки 140
— атрезия 112
Фолликулы, атрезия 112
— примордиальные 105
— созревание 106
— щитовидной железы 17
Фолликулярная жидкость 107, 108
Фолликулярные клетки 104, 145
Фосфор 299
Фрелиха болезнь 421
Фруктоза 274

Х

Хвостека симптом 395
Хлориды 297
Холин 86, 255
Хондродистрофия 345
Хромафинобласты 79

Ц

Центриола 149
Цитологический тест 158

Ш

Швенк-Гильдебрандса вещество 248
Шишковидная железа, заболевания 436
— — изменения при алкоголизме 602
— — — — голодании 602
— — — — прогрессивном параличе 602
— — — — психозах 602
— — — — уремии 602
— — инволюция 600
— — инфекции хронические 602
— — кисты 600
— — обызвествление 600
— — опухоли 453, 601
— — патологическая анатомия 600
— — расстройства кровообращения 600
— — склероз 601
— — удаление 202
— — физиология 202
Шлезингера симптом 396

Щ

Щитовидная железа 11
— — аденома 597
— — анатомия 11
— — аплазия 341
— — вес 13
— — влияние витаминов 30
— — — иода 28
— — — на белковый обмен 288
— — — — водный обмен 292
— — — — минеральный обмен 298
— — — обмена 29
— — — температуры 30
— — — пищи 29
— — возбуждение 26
— — — значение нервной системы 27
— — воспаление 592
— — гиперплазия 30, 592
— — гиперфункция 26
— — гипофункция 26
— — гормон, химия 231
— — гуммы 592
— — заболевания 317
— — — рентгенотерапия 579
— — изменения при базедовой болезни 604
— — — — секреции 22
— — — функциональные 24
— — инкрет 21
— — иннервация 14
— — — парасимпатическая 15
— — истмус 11
— — капсула фиброзная 13
— — клетки 22
— — — эпителиальные интерфолликулярные 18
— — коллоид 17, 21
— — — окрашиваемость 23
— — кровоснабжение 13
— — недоразвитие 592
— — нервы 14, 20
— — опухоли 598
— — отросток пирамидальный 13
— — отсутствие 592
— — патологическая анатомия 592
— — пересадка 347
— — препараты 546
— — — действие 547
— — — — на обмен 180
— — — дозировка 549
— — — единица действия 548
— — — испытание 548
— — — основные требования 548
— — — показания к применению 549
— — — содержание иода 548
— — развитие 15
— — различия половые 13
— — размеры 13
— — рак 598
— — расстройства кровообращения 592
— — регенерация 31
— — саркома 598
— — смещение 341
— — сосуды кровеносные 13, 19
— — сосуды лимфатические 14, 20
— — строма 18
— — структура гистологическая 17
— — туберкулез 592

Щитовидная железа физиология 177
— — фолликулы 17
— — — стенки 17
— — — эпителий 22

Э

Эквилин 240
Эквиленин 240
Экзостозная болезнь 515
— — диагноз 517
— — лечение 517
— — патогенез 516
— — прогноз 517
— — этиология 517
Exostosis cartilaginea multiplex 515
Эктофтальмия 605
Эмменин 221, 245, 569
Эндемический зоб, см. Зоб эндемический
Эндокридан 264, 577
Эндокринная система, заболевания 306
— — — исследование 306
— — исследование 306
— — физиология 172
Эндокринные железы, влияние витаминов 225
— — исследование 175
— — корреляция 522
— — осмотр 307
— — ощупывание 307
— — пересадка 175
— — поражения множественные 490
— — связь с другими органами 222
— — экстирпация 175
— заболевания, патогенез 713
— — рентгенотерапия 579
— — этиология 713
— корреляции 222
— препараты 519
— — активность 529
— — выделение из организма 523
— — действие антагонистическое 524
— — — кумулятивное 523
— — — синергетическое 524
— — — специфическое 531
— — единица действия 529
— — испытание биологическое 528
— — коэфициент терапевтический 524
— — оценка биологическая 528
— — пути введения 523
— факторы, влияние на обмен веществ 265
Эндокринология, диагностика функциональная 308
Эндокринопатии костные 500
Эндометрий 114
— базальный слой 118
— функционирующий слой 118
Эпинефрин 236
Эпифиз 202
Эпифизиомы 601
Эритрофорный гормон 233
Эстрадиоль 240
Эстрин 219
Эстриоль 240
Эстрогенное вещество 564
Эстрон 240
Эструс 116, 124
Эфедрин 561

Я

Яички 96, 142
— анатомия 142
— аномалии развития 150
— гипертрофия 152
— гистофизиология 154
— действие рентгеновских лучей 588
— изменения дегенеративные 153
— иннервация 145
— интерстициальная железа 149
— клетки интерстициальные 148
— кровоснабжение 145
— облучение при гипертрофии предстательной железы 589
— — с целью омоложения 589
— оболочка белковая 143
— оболочки 143
— пересадка 153, 215
— препараты 569
— придатки 97
— сосуды лимфатические 145
— сплетение лимфатическое 145
— средостение 143
— структура гистологическая 145
Яичники 96, 102
— анатомия 102
— выпадение функции 136
— геморрагии 137
— гипертрофия 136
— действие рентгеновских лучей 586
— заболевания, рентгенотерапия 586
— задержка диференцировки 136
— клетки интерстициальные 106
— — лютеиновые 106
— корковый слой 103
— мозговой слой 103
— недоразвитие врожденное 136
— пересадка 137, 216
— препараты 563
— — активность 566
— — единица действия 570
— — испытание биологическое 570
— — показания к применению 567
— — реакция 563
— — способы применения 567
— — стандартизация 566
— придатки 101
— развитие недостаточное 136
— рентгенотерапия, техника 587
— строма 106
— структура гистологическая 104
— сумка 103
— tunica albuginea 103
— эндокринная роль 133
Яйцеводы 114
Яйценосные шары 104
Яйценосный бугорок 107

ШЕРЕШЕВСКИЙ
СТЕППУН
РУМЯНЦЕВ

★

ОСНОВЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ